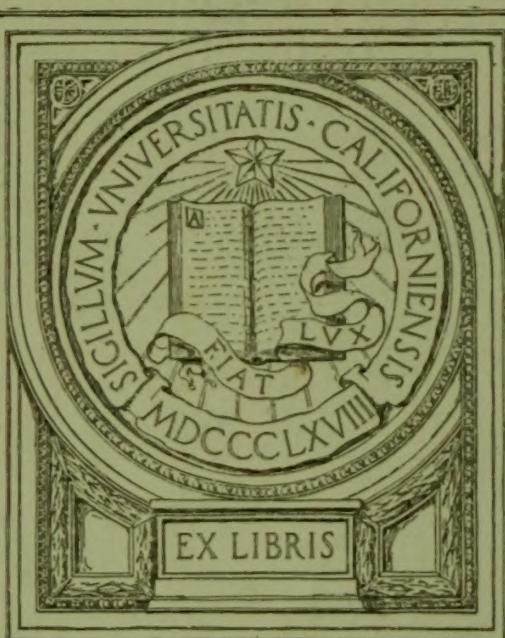


MEDICAL SCHOOL
LIBRARY



Gift of

Dr. René Bine





L. v. Krehl

Handbuch

der

Allgemeinen Pathologie

unter Mitwirkung von

L. Aschoff in Freiburg i. B., **M. Askanazy** in Genf, **P. v. Baumgarten** in Tübingen, **R. Beneke** in Halle, **R. Boehm** in Leipzig, **P. Ernst** in Heidelberg, **F. Fischler** in Heidelberg, **C. Fraenkel** in Halle, **F. Henke** in Königsberg i. Pr., **E. Hering** in Prag, **C. v. Hess** in Würzburg, **K. Hirsch** in Göttingen, **A. Hoche** in Freiburg i. Br., **R. Klemensiewicz** in Graz, **F. Kraus** in Berlin, **R. Kretz** in Würzburg, **H. Lüthje** in Kiel, **O. Minkowski** in Breslau, **F. Moritz** in Köln, **R. Paltauf** in Wien, **E. v. Romberg** in Tübingen, **M. B. Schmidt** in Marburg, **A. Schwenkenbecher** in Frankfurt a. M. und **G. Sobernheim** in Berlin

herausgegeben von

L. Krehl

und

F. Marchand,

Professor der speziellen Pathologie und Therapie
an der Universität in Heidelberg

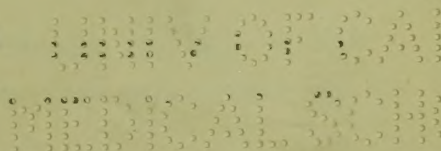
Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie an der Universität in Leipzig.

Zweiter Band 1. Abteilung

**Allgemeine Pathologie des Blutkreislaufs I, der Lymphströmung
und der Atmung.**

Mit 9 Figuren.

Leipzig
Verlag von S. Hirzel
1912



Copyright by S. Hirzel at Leipzig 1912

ULAS TO VIRU Druck von August Pries in Leipzig.
00102 1A1031

RB III
K 92
v. 2:1
1912

Vorbemerkung.

Das Erscheinen des zweiten Bandes des Handbuches hat sich zu unserem lebhaften Bedauern in ganz unerwarteter Weise verzögert. Da an dem ursprünglichen Plan, das Werk in Bänden und nicht in einzelnen Heften erscheinen zu lassen, festgehalten werden sollte, befanden wir uns in einer, in manchen Fällen recht empfindlichen Abhängigkeit von dem Eingang der Manuskripte. Um diesen Übelstand möglichst zu vermindern, sahen wir uns genötigt, die ursprünglich beabsichtigte logische Reihenfolge der Kapitel zu durchbrechen, und so erscheint denn zunächst in der ersten Hälfte des zweiten Bandes, die die Pathologie der Zirkulation umfassen sollte, nur der erste Teil dieses Abschnittes und die Pathologie der Lymphströmung, außerdem die Pathologie der Respiration. Der zweite Halbband, der die noch fehlenden Kapitel der Pathologie der Zirkulation, die Pathologie der Nerven und der Sekretion umfassen wird, ist bereits im Druck und wird voraussichtlich noch bis Ende des Jahres beendet werden. Die beiden folgenden Bände sind ebenfalls in Vorbereitung, so daß wir ein schnelleres Fortschreiten des Werkes in sichere Aussicht stellen können.

Von unseren ursprünglichen Mitarbeitern ist leider Eugen Albrecht durch seinen allzufrühen Tod auch unserem Unternehmen entrissen worden; Herr F. Fischler-Heidelberg ist, an Stelle des Herrn His, neu hinzugetreten. Außerdem hatten wir uns der dankenswerten Mitarbeiterschaft der Herren E. Freund-Wien, C. Sternberg-Brünn, A. Bittorf-Breslau, D. v. Tabora-Straßburg zu erfreuen, welche die selbständige Bearbeitung einzelner Teile der größeren, bereits in Händen ihrer Autoren befindlichen Kapitel zu übernehmen die Güte hatten.

Die in dem ersten Bande durchgeführten Grundsätze sind auch in dem neuen Bande nach Möglichkeit beibehalten worden, wenn auch gewisse Ver-

schiedenheiten in der Bearbeitung und Wiederholungen naturgemäß nicht zu vermeiden waren. Bemerkt sei auch hier, daß es bei der Verwertung der Literatur nicht auf absolute Vollständigkeit der Zitate, wohl aber auf Zuverlässigkeit und die Auswahl der zur weiteren Orientierung geeigneten Arbeiten ankam.

Die Herausgeber.

L. Krehl. F. Marchand.

Inhaltsverzeichnis.

Kapitel I.

	Seite
R. Paltauf, E. Freund und C. Sternberg, Die Pathologie des Blutes.	
I. Quantitative Veränderungen	2
II. Zur Chemie des Blutes	17
III. Die Gerinnung des Blutes	32
1. Chemie der Gerinnung	32
2. Pathologie der Gerinnung	43
IV. Der osmotische Druck	50
Anhang. Die elektrische Leitfähigkeit	52
V. Pathologie der roten Blutkörperchen	55
I. Form und feinerer Bau	55
II. Morphologisch-chemische Veränderungen der roten Blutkörperchen	62
1. Größenunterschiede	63
2. Hämoglobingehalt	63
3. Veränderungen der Färbbarkeit	64
4. Granulabildungen	65
5. Kernhaltige rote Blutkörperchen	68
III. Hämoglobingehalt des Blutes (Oligochromämie, Chlorose)	69
IV. Hämolyse	76
V. Hämagglutination	82
VI. Resistenz der roten Blutkörperchen	83
VII. Viskosität des Blutes	87
VIII. Regeneration der roten Blutkörperchen	89
1. Entkernung	89
2. Embryonale Entwicklung der roten Blutkörperchen	91
3. Pathologie der Erythropoese	95
IX. Zahl der roten Blutkörperchen	101
1. Vermehrung der roten Blutkörperchen	103
a) Bei vermehrter Konzentration, bei Vergiftungen	103
b) Im Höhenklima.	106
c) Die Erythrämie	111
2. Verminderung der roten Blutkörperchen	115
a) Oligocythämie. Anämie	115
b) Leukanämie	116

	Seite
VI. Pathologie der weißen Blutkörperchen	152
I. Morphologie und Biologie	152
II. Herkunft der farblosen Blutkörperchen	158
III. Zahl der farblosen Blutkörperchen	164
A) Leukocytose und Leukopenie	164
B) Leukämische Blutveränderung	173
VII. Pathologie der blutbildenden Organe	177
I. Allgemeine Bedeutung derselben	177
II. Das myeloide oder myeloische Gewebe	183
III. Das lymphatische Gewebe	187
IV. Leukämische Erkrankungen des myeloiden und lymphatischen Gewebes	189
V. Aleukämische Erkrankungen des myeloiden und lymphatischen Gewebes (aleukämische Myelosen und Lymphomatosen)	199
VI. Anhang	200
a) Lymphogranulomatose	201
b) Multiple Plasmome	201
c) Idiopathische Splenomegalie (Type Gaucher)	202
VIII. Die Blutplättchen	207
IX. Die Hämokonien	215

Kapitel II.

F. Marchand, Die Störungen der Blutverteilung. Mit 1 Figur.

Einleitung	218
1. Die Kontraktilität und Innervation der Gefäße	218
A. Arterien	218
Zirkulation des Gehirns	222
B. Kapillaren und Venen	225
2. Die physikalischen Eigenschaften der Gefäße	227
I. Die lokale Anämie	230
A. Anämie durch vermehrten Abfluß des Blutes	231
B. Anämie durch Kompression	234
C. Anämie durch Verminderung des arteriellen Zuflusses	334
1. Mangelhafte Füllung der peripherischen Gefäßgebiete	235
a) vom Herzen aus	235
b) Kollaterale Anämie	236
c) Paralytische Anämie	236
2. Mangelhafte Blutzufuhr durch Verengerung oder Verschuß der Arterien	236
a) Mechanisch	236
b) Funktionell; spastische Anämie	240
II. Die Hyperämie	246
1. Die aktive (arterielle, fluxionäre) Hyperämie	247
A. Neuroparalytische Hyperämie	248
B. Irritative Hyperämie	249
C. Andere Formen der Hyperämie, teils paralytischer, teils irritativer Natur	252
1. Hyperämie durch physikalische Einwirkungen	252
2. Die entzündliche Hyperämie	255
3. Hyperämie durch veränderte Druck- und Strömungsverhältnisse	261
2. Die passive, venöse oder Stauungshyperämie, passive Kon- gestion, Hyperaemia e stagnatione	268
Die Stase in den kleinen Gefäßen	273

Venöse Stauung nach Verschuß von Endarterien; Hämorrhagischer Infarkt	277
III. Die Blutung (Haemorrhagia, Haemorrhoea, Ecchymosis)	280
A. Traumatische Blutungen	281
B. Die spontanen Blutungen	282
I. Blutungen aus größeren Gefäßen	284
1. Durch Zerreißen des Herzens	284
2. Blutungen aus größeren Arterien	285
3. Blutungen aus größeren Venen durch Zerreißen und Arrosion	288
II. Blutungen aus den kleinen Gefäßen	289
a) Durch Zerreißen	290
b) Durch Arrosion	290
c) Die Diapedese der roten Blutkörperchen	293
1. Blutungen aus den kleinen Venen und Kapillaren aus mechanischer Ursache. Stauungsblutungen, Verstopfungsblutungen	294
2. Entzündliche Blutungen	303
3. Neurotische Hämorrhagie	304
III. Blutungen bei hämorrhagischer Diathese	305
1. Die angeborene hämorrhagische Diathese	307
2. Die erworbenen hämorrhagischen Diathesen	312
A. Die idiopathischen Blutfleckenkrankheiten	312
B. Die symptomatischen Purpuraformen	318
a) Bei Vergiftungen	318
b) Bei Erkrankungen des Blutes	320
c) Bei Infektionen	322
Schicksal des ausgetretenen Blutes	327

III. Kapitel.

R. Klemensiewicz, Die Pathologie der Lymphströmung. Mit 8 Fig.

Einleitung	341
Erster Abschnitt	343
Die Bildungsstätten der Lymphe. Die Lymphbahn und deren Adnexe. Die Gewebespalten und sog. Saftkanälchen. Die Säfte des tierischen Körpers und ihre Beziehung zur Lymphe. Die Lymphbildungstheorien und ihre Bedeutung für die Bildung der Transsudate. Die Bedeutung der Blutgefäße und des vasomotorischen Apparates für die Lymphbildung und die Entstehung der Transsudate. Die Triebkräfte für den Lymphstrom.	
I. Die Lymphbahn	343
II. Die Gewebespalten und sog. Saftkanälchen	344
III. Die Beziehungen zwischen dem Gewebe und den Lymphgefäßen	349
IV. Über das sog. Ernährungstranssudat, die Gewebeflüssigkeit und die Lymphe	353
V. Über die Bildung der Lymphe und des Transsudates	354
A. Die Filtrationstheorie	356
B. Die Sekretionstheorie	374
C. Die Diffusionstheorie	376
D. Kritik der Lymphbildungstheorien und deren notwendige Ergänzungen	386
VI. Die Kapillarwand und die Membranfunktion	390
VII. Die vasomotorische Regulierung des Saftstromes im Kapillargebiete	396
VIII. Die Triebkräfte für den Lymphstrom	401
Zweiter Abschnitt	402

Die krankhaften Störungen des Lymph- und Saftstromes in ihren verschiedenen Erscheinungsformen. Die Ursachen dieser krankhaften Stö-

rungen. Die Beziehungen zwischen den anatomischen und funktionellen Eigenschaften der Gewebe und pathologischen Veränderungen des Lymphstromes. Die stoffliche Zusammensetzung der krankhaften Ergüsse, die Aufsaugung der Ergüsse.

I. Die krankhaften Störungen des Lymphstromes in den Lymphgefäßen und Lymphdrüsen	402
II. Die Ödeme	404
A. Vasomotorische Störungen als Ursachen der Ödeme	404
B. Die mechanischen Störungen (Stauungsödem)	408
C. Veränderungen der Eigenschaften und des Gefüges der Gefäßwand als primäre Ursache des Ödems	413
D. Die Veränderungen des Gewebes bei Ödem	418
III. Der Hydrops der Höhlen; Lungenödem	419
IV. Die stoffliche Zusammensetzung der Ergüsse	434
V. Die Resorption der Ergüsse	441

IV. Kapitel.

O. Minkowski und A. Bittorf, Pathologie der Atmung.

I. Teil (Minkowski).

A. Die Regulation der Atmung	456
B. Die Atmungsinsuffizienz	473
C. Die Kompensationsmittel bei gestörter Atmung	482
I. Die Anpassung des Bedarfs an die respiratorischen Leistungen	482
II. Die Anpassung der respiratorischen Leistungen an den Bedarf	484
1. Die Luftzufuhr zu den Lungen	485
a) Die Atemgröße	485
b) Der Atemmodus	488
c) Die Atmungskräfte	496
d) Die Atmungsform	509
2. Die Blutzufuhr zu den Lungen	521
a) Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes	521
b) Die Beschaffenheit des Blutes	530
1. Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt	530
2. Sauerstoffkapazität des Hämoglobins	532
3. Der Gasaustausch in den Lungen und den Geweben	533
a) Der Gasaustausch bei der äußeren Atmung	534
1. Die Diffusion der Gase in der Lunge	535
2. Die sekretorische Funktion der Lungen	538
b) Der Gasaustausch bei der inneren Atmung	539
D. Die besonderen Schutzvorrichtungen der Respirationsorgane	546
a) Schleimsekretion	546
b) Flimmerbewegung	547
c) Reflektorischer Glottisschluß und Atemstillstand	548
d) Husten und Niesen	549

II. Teil (Bittorf).

E. Die verschiedenen Ursachen der Atmungsinsuffizienz und ihre Wirkungen	554
I. Änderung der Atmungsluft	554
1. Änderung des Sauerstoffgehalts	554
a) Änderung des prozent. Sauerstoffgehalts	555
b) Änderung des Luftdrucks	557
2. Beimengung abnormer Gase	565

	Seite
II. Erkrankungen der Respirationsorgane	569
1. Erkrankungen der Luftwege	569
2. Erkrankungen der Lungen	578
3. Erkrankungen der Pleura	584
4. Erkrankungen des Mediastinum	595
5. Erkrankungen des Brustkorbs	595
III. Erkrankungen der Unterleibsorgane	601
IV. Erkrankungen der Zirkulationsorgane und des Blutes	604
1. Erkrankungen der Zirkulationsorgane	604
2. Erkrankungen des Blutes	611
V. Allgemeinerkrankungen, Stoffwechselstörungen und Vergiftungen	615
VI. Erkrankungen des nervösen Atemapparates	620

Corrigenda.

Seite 380 Zeile 9 von unten lies PO_4 statt Po_4
" 380 " 11 u. 15 " " " NO_3 " No_3
" 382 " 5 " " " IA " A
" 389 " 24 " " " des " der
" 399 " 13 " " " weise " reihe
" 399 über Spalte 2 u. 3 der Tabelle ist zu setzen:
a) fördernde, über Spalte 4 u. 5 b) hemmende.
" 425 Zeile 28 von oben Lungenödeme statt das Lungenödem.

Kapitel I.

Die Pathologie des Blutes.

Von Rich. Paltauf (Wien) unter Mitwirkung von E. Freund (Wien)
und C. Sternberg (Brünn).

Die alten Vorstellungen von der Selbständigkeit und Bedeutung des Blutes für Gesundheit und Krankheit wurden in der vergangenen Periode der medizinischen Wissenschaft in das Bild eines Gewebes mit flüssiger Interzellularsubstanz gekleidet. Jetzt sind wir wohl weit davon entfernt, wenn wir vielleicht auch mehr als früher von einer gewissen Konstanz in der Zusammensetzung des Blutes überzeugt sind, die bei den verschiedensten Störungen infolge vielseitiger Regulationsmechanismen festgehalten wird. Das gilt für die Blutflüssigkeit sowohl als auch für die Zellen. Im steten innigen Kontakte mit allen Organen und Geweben ist das Blut den verschiedensten physikalischen und chemischen Änderungen ausgesetzt; Muskelbewegungen, Drüsensekretionen, selbst die Nahrungsaufnahme beeinflussen dasselbe, es führt allen Organen das Nährmaterial ebenso zu, wie die Abbauprodukte zum großen Teil auf seinem Wege entfernt werden; durch die Ausscheidungsorgane, durch Diffusions- und osmotische Vorgänge wird es aber stets in einem gewissen Gleichgewicht erhalten. Es ist kein Zweifel, daß es mehr oder weniger von allen Störungen des Organismus beeinflußt wird, und wenn dieselben auch durch die seine Zusammensetzung regulierenden Apparate wieder ausgeglichen werden, so ist es doch nicht selbständig, es ist weder ein Gewebe noch ein Organ (vergl. Pflüger¹⁾). Auch die Zellen des Blutes sind weder in demselben entstanden, noch machen sie unter physiologischen, pathologischen Zuständen nennenswerte weitere Veränderungen in demselben durch, als das sie altern. Die unter pathologischen Verhältnissen gefundenen Teilungsvorgänge an weißen Zellen (Leukämie), noch seltner an farbigen Elementen sind Begleiterscheinungen der Ausschwemmung junger Zellen, und die Vorstellungen, daraus eine selbständige Vermehrung der Blutzellen zu deduzieren, gehören der Vergangenheit an. Die Zellen werden im Blute nur befördert, wenn sie auch lebenswichtige Funktionen (Sauerstoffträger) ausüben, sie werden in der Zirkulation allenfalls geschädigt, ähnlich wie sie spontan altern, aber sie gehen gewöhnlich nicht darin zugrunde; sie werden eliminiert, und ihre endgültige Zerstörung erfolgt in den hämatopoetischen Organen. Es gibt daher auch keine eigentlichen Erkrankungen des Blutes; Erkrankungen, die wir als solche bezeichnen, sind Krankheiten der blutbereitenden Organe; die Blutzellen können, wie erwähnt, wohl der Angriffspunkt mancher Gifte sein, selbst wenn sie in ihren Bildungsstätten noch selbsthaft sind. Bei den vielfachen Beziehungen des Blutes zu Organerkrankungen ist es allerdings möglich, daß

gewisse Blutveränderungen bei letzteren immer wiederkehren; man darf aber dabei nicht vergessen, daß diese sozusagen immer sekundär von verschiedenen, oft sehr komplexen Vorgängen beeinflußt werden. Schließlich und endlich sind es biologische Vorgänge! Dieselbe Ursache kann je nach der Intensität ihrer Einwirkung entgegengesetzte Reaktionen auslösen. Es ist daher auch verständlich, daß sich nicht einmal bestimmt die Vorgänge in den hämatopoetischen Organen im Blutbilde widerspiegeln; es kann vorkommen, daß z. B. die in den letzteren pathologisch reichlich entwickelten Zellen auch im Blute erscheinen, doch muß dies nicht der Fall sein. Es sind daher auch die Versuche, „Blutkrankheiten“ für sich, von den Veränderungen des Blutes allein ausgehend, zu konstruieren (M. Herz²⁾), mißlungen.

Es könnte vielleicht als ein Einwurf gegen die Selbständigkeit der Blutzellen auf die in jüngster Zeit durch Warburg³⁾, Morawitz⁴⁾, Grafe⁵⁾ bekannt gewordene Sauerstoffzehrung derselben verwiesen werden; diese Oxydationsvorgänge sind aber ein allgemeines Attribut lebender Zellen und laufen, wie Warburg⁶⁾ an Seeigeln gezeigt hat, unabhängig von Entwicklungsvorgängen und wohl auch von spezifischen Zelltätigkeiten ab.

Das Blut ist somit als eine in gewissen Grenzen recht inkonstante Masse zu betrachten, die an allen Änderungen des Organismus teilnimmt, sozusagen mit ihm abmagert und zunimmt, ja täglich durch die Vorgänge der Ernährung gewisse Veränderungen erfährt. Es wird daher bereits physiologischerweise, und auch nicht unabhängig vom Alter des Individuums und von gewissen individuellen Eigenschaften, in seiner Menge und Zusammensetzung Schwankungen zeigen.

I. Quantitative Veränderungen.

Die verschiedenen Arten der Plethora und der Oligämie.
(Rich. Paltauf.)

Unsere Kenntnisse über die **Blutmenge** des Menschen und der Tiere waren bis in die letzte Zeit in Ermangelung einer exakten, beim Lebenden und daher klinisch anwendbaren Methode außerordentlich spärliche und sind es eigentlich heute noch. Unter pathologischen Verhältnissen erlaubte man sich aus qualitativen Veränderungen des Blutes im Verein mit klinischen und anatomischen Befunden auch Schlüsse auf seine Menge. Welcker⁷⁾ stellte zuerst mit seiner direkten Bestimmungsmethode (Entbluten und Ausspritzen der Gefäße) fest, daß die Blutmenge bei Tieren (Kaninchen, Hunden) $\frac{1}{13}$ des Körpergewichts ausmache, und daß bei derselben Tierspezies ein Parallelismus zwischen Körpergröße und Blutmenge bestehe. W. und Bischoff⁸⁾ bestimmten auch beim Menschen (2 Guillotinierten und 1 Selbstmörder) die Blutmenge mit $\frac{1}{13} - \frac{1}{14}$ des Körpergewichts, bei einem Kinde mit $\frac{1}{19}$. Mit diesen Bestimmungen decken sich auch die von Vierordt⁹⁾ angestellten Berechnungen, der zu denselben die Tatsache benützte, daß während eines vollkommenen Kreislaufes die ganze Blutmenge den linken Ventrikel passieren müsse. Kennt man daher das Schlagvolumen, die Umlaufszeit und die Zahl der Herzkontraktionen, so läßt sich daraus die Blutmenge bestimmen. Er berechnete dieselbe für den Menschen mit $1:12,6$ des Körpergewichts. Der Gedanke einer Proportionalität zwischen Körpergewicht und Herzgröße (Schlagvolumen) und Blutmenge wurde von den Schülern Bollingers¹¹⁾, Heißler¹⁰⁾ und Bergmann¹²⁾ weiter verfolgt.

Die Bestimmungen der Blutmenge durch Heißler¹⁰⁾ wurden nach der Methode Panums¹³⁾ vorgenommen und ergaben ganz beträchtliche Differenzen bei derselben Tierart, z. B. beim Schweine zwischen 2,25 und 8,70%, beim Rinde zwischen 6,03 und 10% des Körpergewichts. Beim Hunde schwankt nach Colin) (zitiert nach Bollinger) die Blutmenge zwischen 4,4 und 12,4%.

Im allgemeinen ergab sich, daß die Blutmenge mit dem Körpergewicht steigt, und daß zwischen der Entwicklung der Körpermuskulatur und der Blutmenge ein direktes Verhältnis besteht, indem muskelkräftige und arbeitleistende Tiere (Pferd) eine größere relative Blutmenge besitzen als träge, untätige, besonders gemästete Tiere, denn wiederholt (Ranke¹⁵⁾) fanden sich die geringsten Blutmengen bei sehr fetten Tieren. Heißler versuchte auch, bei verschiedenen Tieren eine Relation zwischen Blutmenge und Herzgewicht auf Grund der von Bergmann gefundenen Relation derselben zum Körpergewicht festzustellen; aus diesen Untersuchungen stellte er die folgende bekannte Tabelle zusammen.

	Blutmenge zum Körpergewicht	Herzgewicht-im Verhältnis zum Körpergewicht
Kaninchen	$\frac{1}{13} - \frac{1}{18}$	1 : 318
Schwein	$\frac{1}{22}$	1 : 220
Stier	$\frac{1}{13}$	1 : 193
		kastriert 1 : 258
Schaf	$\frac{1}{12}$	1 : 162
Pferd	$\frac{1}{10}$	1 : 147
Hund	$\frac{1}{11} - (\frac{1}{13.5} - \frac{1}{15})$	1 : 100 nach Colin 11 ⁰ / ₁₀₀ .

Nun birgt aber die Methode der Blutmengebestimmung nach Panum, wie Plesch¹⁵⁾ gezeigt hat, zu große Fehler, als daß dieselben bei einer solchen Gegenüberstellung, wo die Eruierung des Herzgewichts exakter erfolgen kann, nicht doch von Bedeutung sein würden. Plesch fand nämlich bei Nachprüfung der Panumschen Methode, daß nur 64 % der Blutmenge durch Ausspülen zu gewinnen sei, es ist demnach ganz unwahrscheinlich, daß die Verblutung 66 % ergebe. Nimmt man aus obiger Reihe die Verhältnisse beim Hund und Kaninchen heraus, so sieht man allerdings, daß das nach Lebensweise und entsprechend seiner Muskulatur kräftige Herz des Hundes mit einem Gewicht von $\frac{1}{100}$ des Körpergewichts angegeben ist und das des ruhigen und trägen Kaninchens mit $\frac{1}{318}$ des Körpergewichts, während die Blutmengen nur wenig zwischen $\frac{1}{11} - \frac{1}{15}$ differieren. Bei der Relation, welche zwischen Systolenvolumen, Pulszahl, Umlaufszeit und Blutmenge besteht, erscheint das kleinere Systolenvolumen des Kaninchens teilweise durch die beträchtlich höhere Schlagfrequenz ausgeglichen.

In neuerer Zeit hat sich eine besondere Untersuchungsreihe mit der Frage nach der Beziehung zwischen Körpergewicht, Muskelmasse und Herzgröße beschäftigt. Dabei ergab sich einerseits der von Bergmann, Bollinger¹¹⁾ konstatierte Unterschied zwischen lebhaften und trägen Tieren, zwischen domestizierten und wild lebenden.

Bergmann fand das Proportionalgewicht des Herzens schwankend (zwischen 4,5 Schwein und 11,5 Reh).

Als weitere Beispiele sei an die größeren Herzgewichte der Rennpferde gegenüber den Schrittpferden, an die überhaupt größeren Herzgewichte der Vögel (Parrot) erinnert und an die Differenzen der Proportionalgewichte des Herzens beim Stallkaninchen, wilden Kaninchen und dem Hasen, welche 2,40, 2,70—7,75% ausmachen (Grober¹⁶⁾), denen die bei der Hausente mit 6,98 und Wildente mit 11,02 zur Seite stehen (Grober¹⁷⁾).

Wenn auch die Blutmengen bei kräftigeren Tieren größer sind, so ergeben sich doch lange nicht so konstante Relationen zwischen Blutmenge und Körpergewicht, wie sie aus der Heißlerschen Zusammenstellung hervorgehen würden.

So haben in neuerer Zeit Dreyer und Ray¹⁸⁾ mit der Methode Welckers die Relation von Blutmenge und Körpergewicht studiert und kamen dabei zum Ergebnis, daß $B = P \times \frac{2}{3} K$, wobei B die Blutmenge, P das Körpergewicht und K eine für jede Spezies verschiedene Konstante bedeutet, z. B. für Kaninchen = 1,58, für Meerschweinchen = 3,30, für Mäuse = 6,70; aus diesen Zahlen geht schon hervor, daß die kleinen Tiere mit relativ großer Oberfläche eine relativ größere Blutmenge besitzen.

Nach diesen außerordentlich exakten Untersuchungen nimmt die Blutmenge bei älteren und schwereren Tieren derselben Spezies relativ ab, dieselbe beträgt bei Kaninchen von 200 g 11%, bei 1000 g schweren 6,4%, bei einem Gewichte von 5000 und 4000 g aber 4,46% resp. 4%; bei Meerschweinchen fällt ebenso die relative Blutmenge von 8% bei 50 g schweren Tieren auf 3,25% und 3,04% bei 800 und 1000 g schweren; analog ist das Verhältnis auch bei Mäusen. Übrigens hat Ranke¹⁴⁾ bereits die Blutmenge bei jüngeren und kleineren Tieren derselben Spezies relativ größer gefunden als bei ausgewachsenen.

Auch die mit neueren, klinisch verwendbaren Methoden zur Bestimmung der Blutmenge erhaltenen Werte zeigen Differenzen und sind vielfach niedriger als die angenommene Relation von $\frac{1}{13}$ des Körpergewichts.

Die im Prinzip älteste (1838) Methode Valentins¹⁹⁾, Entnahme einer bestimmten Blutmenge und Ersatz durch dieselbe Wassermenge, hierauf neuerliche Entnahme einer Probe und Bestimmung der eingetretenen Verdünnung nach dem Trockenrückstand (Valentin), wurde in der Folge verschieden variiert; zunächst durch Verwendung physiolog. CNa-Lösung und Bestimmung der Zahl der r. Blkörperchen (Malassez²⁰⁾), des spezifischen Gewichtes (Sherrington und Copeman²¹⁾), des Hämoglobins resp. der Färbekraft (Plesch²²⁾) oder nach dem Blutkörperchen-Volumen mittels des Hämatokrit (Kottmann²³⁾). Um Fehlerquellen möglichst zu vermeiden, verzichtet Plesch²²⁾ auf die Feststellung des absoluten Hb-Gehaltes und nimmt das vor der Infusion einer isotonischen CNa-Lösung genommene Blut mit 100 an und vergleicht damit das Blut nach der Verdünnung. Die Berechnung geschieht nach der Formel $H = \frac{a \cdot b}{a - b} + d$,

wobei H die gesuchte Blutmenge, a den Hb-Gehalt vor, b jenen nach der Infusion, d die vor der Infusion entnommene Blutmenge bedeutet. Nelson²⁴⁾ ersetzte die CNa-Lösung, um jeden Verlust an Flüssigkeit zu vermeiden, durch homologes Serum und zählt die roten Blutkörperchen. Er fand beim Kaninchen die Blutmenge 5,024, 5,9046 bis 6,40% vom Körpergewicht, also $\frac{1}{19} - \frac{1}{16}$, beim Hunde 6,73%.

Dreyer u. Ray benutzten die natürliche Verdünnung, welche das Blut 24–48 Std. nach einem Aderlaß erfährt, zur Blutmengenbestimmung, nachdem sie festgestellt hatten, daß sich bis zu dieser Zeit das ursprüngliche Blutvolum wieder herstellt und noch keine Regeneration von Hämoglobin eingetreten ist; dabei ergeben sich übereinstimmende Resultate wie nach Welcker. Gréhant und Quinquaud²⁵⁾ empfehlen die Inhalation einer bestimmten Menge von CO, Feststellung der CO-Kapazität des Blutes vor der Inhalation und ihre Abnahme in einer nach der Inhalation entnommenen Blutprobe. Boycott und Douglas²⁶⁾ fanden bei dieser Methode die Blutmenge beim Kaninchen mit dem Körpergewicht zunehmen. Dreyer und Ray beziehen dieses Ergebnis auf einen durch die größere Menge von Muskelhämoglobin beim älteren Tier zustande kommenden Fehler der Methode. Eine Kritik der verschiedenen Methoden findet sich bei Plesch¹⁵⁾, Morawitz²⁷⁾ (vgl. auch Behring).

Behring²⁸⁾ kam aus der Beobachtung, daß intravenös injiziertes Antitoxin sich relativ lange — bis zu 40 Minuten — im Blute erhält, dazu, die

Verdünnung, welche eine bestimmte Antitoxinmenge im Blute erfährt, zur Bestimmung der Blutmenge zu empfehlen. Von 200 intravenös injizierten Diphtherie-Antitoxineinheiten fanden sich bei einem 2000 g schweren Kaninchen 5'—20' später im ccm Blut 2 A.-Einheiten, mithin trat eine 100fache Verdünnung ein; somit beträgt die Blutmenge $100 \times 1,05$ (spezif. Gew.) = 105 g oder 5,1% resp. $\frac{1}{19}$ vom Körpergewicht.

In einem 1911 über diese Methode gehaltenen Vortrage empfiehlt Behring²⁹⁾ aus verschiedenen praktischen Gründen die intravenöse Injektion von Tetanus-Antitoxin und hält den von Ransom³⁰⁾ (auch Decroly und Rousse³¹⁾) hervorgehobenen raschen Übergang der Antitoxine in die Lymphe innerhalb des genannten Zeitraumes für nicht nennenswert, so daß die Methode auch darin einen Vorzug besitzt. Seine Ergebnisse bei Tieren und auch beim Menschen sprechen ebenfalls dafür, daß Alter und Gewicht gesetzmäßig (Welcker⁷⁾, Ranke¹⁴⁾, Sherrington und Copemann²¹⁾, Dreyer und Ray¹⁸⁾) die Blutmenge beeinflussen, so daß mit zunehmendem Körpergewicht dieselbe relativ kleiner wird.

Die neueren Bestimmungen der Blutmenge beim Menschen ergaben zwar gewisse Differenzen, lassen aber auch erkennen, daß die Annahme derselben mit $\frac{1}{13}$ des Körpergewichts zu groß ist.

Mittels der sogenannten indirekten Methoden wurden Blutmengenbestimmungen beim Menschen durchgeführt: Tarchanow³²⁾ (Methode von Malassez, Bestimmung des Hämoglobingehalts vor und nach einem Dampfbade) fand in 7 Fällen ein Mittel von $\frac{1}{15}$ = 6,6% des Körpergewichts und Kottman (Dilutionsmethode und Messung der Blutkörper mit dem Hämatokriten) 1:11,5— $\frac{1}{13}$ oder 8,2% des Körpergewichts. Doch auch diese Werte scheinen zu hoch zu sein, denn Haldane und Smith³³⁾ fanden mit der Kohlenoxyd-Inhalationsmethode nach Gréhant und Quinquaud²³⁾ bei Berechnung der O- resp. der CO-Spannung in 12 Fällen eine Blutmenge von 3,95%—6,24% des Körpergewichts. Plesch¹⁵⁾ stellte durch Tierversuche fest, daß sowohl die direkte Welckersche Methode als auch die von ihm angewandte Dilutionsmethode bei Bestimmung der Färbekraft mit dem Chromophotometer sowie bei der CO-Inhalationsmethode von Haldane-Smith annähernd dieselben Zahlen ergeben.

I. Hund	CO Inhal.	Infus.	n. Welcker
Pudel 10,35 kg	8,01—8,43% *)	8,00%	7,98%
Fox 9,70 „	7,76—8,22% „	7,94%	7,82%
Fox 7,78 „	9% „	8,57%	8,74%

Durch diese Kontrolle erhalten die mit der CO-Inhalations- wie mit der Dilutionsmethode gefundenen Werte für die Blutmenge beim Menschen eine besondere Bedeutung. (Smith³⁴⁾ fand bei 6 Frauen 4,47—7,1%, im Mittel 4,6%, bei einem Manne 4,6%, Oerum³⁵⁾ bei 9 Männern 3,7—8,3%, im Mittel 5,2%, bei 3 Frauen 2,5—6,6%, im Mittel 4,6% des Körpergewichts für die Blutmenge. Plesch fand in 9 untersuchten Fällen, wo keine Anomalie der Blutmenge nach der Blutqualität zu erwarten war, zwischen 4,69 und 6,05% des Körpergewichts als Normalwerte der Blutmenge. Den niedersten Wert gab ein fettleibiger Uratiker, während bei den anderen Fällen es die jüngeren Individuen von 21—26 Jahren waren, die niedrigere Werte, 5,04—5,20%, die älteren, (48—61 Jahre), welche höhere Werte, 5,50—6,05% ergaben. Auch bei Haldane und Oerum hatten die Fettleibigen die geringere Blutmenge analog wie bei Bollinger¹¹⁾ und bei Ranke.

Auf Grund dieser übereinstimmenden Befunde ist es wohl richtig anzunehmen, daß die Blutmenge beim Menschen $\frac{1}{19}$ oder 5,32% — $\frac{1}{20}$ oder 5% des Körpergewichts ausmacht, ohne wesentlichen Unterschied zwischen

*) CO bestimmt mit Chromophotometer, mit Absorptionsapparat und durch Verbrennung.

Mann und Frau. Für Kinder fand jedoch E. Müller³⁶⁾ analog Ranke Behring u. a. die Blutmenge etwas größer, $6,78\text{ ‰} = \frac{1}{14,8}$ des Körpergewichts (Methode Zuntz und Plesch³⁷⁾). Doch wird auch für den Menschen gelten, daß beim muskelkräftigen Individuum die Blutmenge relativ größer ist als beim muskelschwachen.

Morawitz (mit Siebeck³⁸⁾) hat für klinische Zwecke zur annähernden Bestimmung der Blutmenge die plethysmographische Methode ihrer Messung am Arme empfohlen; aus der Differenz vor und nach der Abschnürung desselben erhält man die Blutmenge im Arm, welche sich in Volumprozenten ausdrücken läßt. Dieselbe beträgt durchschnittlich 3,7–4,2 Vol. ‰ und schwankt mit dem Fettgehalte, so daß dieselbe bei magerem und muskelschwachem Arm etwas höher erscheint. In Fällen von schwerer Anämie fand sich dieselbe beträchtlich auf $\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3}$ der Norm herabgesetzt, bei Polycythämie auf 5 ‰ erhöht.

Unter den alten humoralpathologischen Anschauungen spielte die **Plethora vera**, die abnorme Blutfülle, als Ursache krankhafter Zustände, eine große Rolle; in ihrer Definition supponierte man später, daß sie ohne qualitative Abweichung bestünde, im Gegensatz zur Plethora serosa, welche durch eine Zunahme der wässerigen Bestandteile bedingt sei.

Da die experimentelle Studie dieser Frage übereinstimmend das Resultat ergab, daß eine Vermehrung der Blutmenge (durch Transfusion) nur transitonisch möglich ist, indem die regulatorischen Apparate in kurzer Zeit eine weitgehende Ausgleichung zustande bringen, so hat man sich, namentlich Cohnheim³⁹⁾, gegen den Bestand einer Plethora vera auch beim Menschen ausgesprochen. Alle Versuche, künstlich eine Vermehrung der Blutmenge durch Transfusion homologen Blutes zu erzeugen, ergeben, daß die Vermehrung nur vorübergehend ist, und daß durch Erweiterung der Gefäße, Ausscheidung der flüssigen Bestandteile, denen der Zerfall und die Eliminierung der geformten Elemente folgt, bald die ursprünglichen Verhältnisse hergestellt werden.

Nach den Versuchen von Worm-Müller⁴⁰⁾, Lesser⁴¹⁾, Finkelstein⁴²⁾ kann das Gefäßsystem des Hundes die 2½fache Blutmenge fassen; man kann bis zu 14,5 ‰ des Körpergewichtes an defibriniertem, homologem Blute transfundieren; schwere Erscheinungen treten erst bei 150 ‰ der ursprünglichen Blutmenge auf, 80 ‰ werden ohne schwere Symptome ertragen. Es kommt zur Dehnung der Gefäße mit Elastizitätsverlust, denn man kann nach einer reichlichen Transfusion von 12,60 ‰ des Körpergewichtes durch einen folgenden Aderlaß nicht die ganze infundierte Blutmenge erhalten; auch sinkt der Druck bei Aderlassen bedeutender (Finkelstein). Der Blutdruck ändert sich zunächst nicht oder nur unbedeutend, erst bei Transfusion von 2–4 ‰ des Körpergewichtes steigt derselbe zu einem gewissen Maximum an. Die starke Füllung der Gefäße ist an den Schleimhäuten namentlich in der starken Injektion und prallen Füllung der Gefäße der Conjunctiva ausgesprochen sichtbar; die Gefäße der Retina sind strotzend gefüllt.

Diese künstliche Plethora hält nicht an; Lesser sah schon einige Minuten nach der Transfusion den Hb-gehalt erhöht; die flüssigen Anteile werden, wie die vermehrte Harnmenge anzeigt, ausgeschieden, die Zahl der roten Blutkörperchen steigt auf 9–10–11 Millionen, der Gehalt an festen Substanzen im Blut ist bis auf 27,11 ‰ vermehrt (Tschirjew⁴³⁾); es besteht also ein hoher Grad von Bluteindickung. Sukzessive schwinden auch die festen Bestandteile des eingeführten Blutes, die roten Blutkörperchen zerfallen; im Harn besteht eine reichliche Harnstoffausscheidung (bei einem Hungertier 10,75 ‰ pro Tag in einem Versuche von Landois⁴⁴⁾). Panum⁴⁵⁾ fand bei hungerndem Tiere 24 Stunden nach der Transfusion 24,17 ‰ Trockensubstanz (20 ‰–21 ‰ normal); die Ausscheidung der flüssigen Bestandteile erfolgt somit sehr rasch; die Plethora sanguinea schwindet sehr bald, und es kommt zu einem Zustand der Bluteindickung.

Da die experimentelle Prüfung übereinstimmend zeigte, daß sich eine Vermehrung der Blutmenge beim Tiere nicht erzielen läßt, so haben sich Pathologen und Kliniker, namentlich Cohnheim auch gegen den Bestand einer Plethora beim Menschen ausgesprochen. Doch haben hervorragende Pathologen und auch Kliniker betont, daß dieser Schluß nicht gerechtfertigt sei.

v. Recklinghausen⁴⁶⁾ führt als Tatsachen, „welche einer wahren Plethora das Wort reden“, an: 1. die mit einer starken Herzhypertrophie und bei großer Weite der Gefäße bestehende immense Blutfüllung der Organe; 2. die gleichmäßige wahre Herzhypertrophie besteht oft ohne jede Klappen-, Arterien- und Nierenkrankheit; 3. während des Lebens bestehen voller, großer Puls, Hyperämien der sichtbaren, geröteten Körperstellen, Neigung zu aktiven Kongestionen. Bollinger⁴¹⁾ nahm ebenfalls die Existenz einer Plethora an, und sein „Münchner Bierherz“ kann als Ausdruck seiner Anschauung von einer erworbenen Plethora und ihren Folgen auf das Gefäßsystem gelten. Auch Krehl⁴⁷⁾ erkennt a priori keinen Grund dagegen, daß die Blutmenge auch ohne Vermehrung des Wassers vermehrt sein könne. Er hat den Eindruck, daß es eine echte Plethora gibt, die sogar nicht selten ist.

Oertel⁴⁸⁾ war von der Existenz einer Plethora vera überzeugt und sah in ihr auch eine der Ursachen der Herzhypertrophie.

In letzter Zeit angestellte Versuche von Heß⁴⁹⁾ ergaben, daß durch wiederholte Transfusion von Blut bei Kaninchen eine Plethora erzielt wird, die auch ziemlich dieselben Symptome bietet wie die klinische: Injektion der Gefäße der Conjunctiva, großer Blutreichtum der Organe; aus der Carotis solcher Tiere kann man beim Aderlaß 100 ccm gegen 50 beim normalen Tiere erhalten. Das Blut zeigt aber dabei alle Zeichen der Eindickung, in einem Falle bis zu 12,8 Mill. roter Blutkörperchen, beträchtlich gesteigerte Viskosität. In Übereinstimmung mit den akuten Versuchen der Transfusion von Blut oder Salzlösungen, welche „überraschenderweise“ keine Blutdrucksteigerungen ergeben, fand sich bei den Versuchen von Heß⁴⁹⁾, die bis auf 2 und 2½ Monate ausgedehnt waren, keine Herzhypertrophie.

Man dürfte nicht zu weit gehen, für die Frage der Herzhypertrophie bei Plethora neben dieser der Leistung körperlicher Arbeit eine Bedeutung zuzusprechen, einem Moment, welches bei den Tierversuchen nicht berücksichtigt worden ist; da sich bei der Arbeit das Schlagvolumen so beträchtlich vergrößert, wäre bei gleichzeitiger Plethora eine Vergrößerung des Herzens über das Verhältnis zur Körpermuskulatur möglich.

Die Beobachtungen der letzten Jahre lassen keinen Zweifel darüber, daß es eine wirkliche Plethora gibt, allerdings nicht in dem Sinne der Vermehrung eines normal beschaffenen Blutes, sondern der Vermehrung eines an Zellen reichen Blutes: für die Erythrämie (Polycythaemia myelogenes oder megalosplenica) ist eine Polyämie mehrmals nachgewiesen, und auch für die Polycythämie bei kongenitalen Herzfehlern liegen solche Angaben vor; es sei hier aber nur auf die Besprechung dieser Abweichungen verwiesen.

Unter **Plethora serosa** (Pl. hydraemica) wird eine Vermehrung der Blutmenge infolge höheren Wassergehaltes verstanden; so leicht es ist, eine gewisse Verwässerung des Blutes an sich zu erkennen (Verminderung der Trockensubstanz, der Dichte, des spezifischen Gewichtes), so schwierig wird es, die Zunahme der Blutmenge zu erweisen. Als vorübergehender Zustand kommt dieselbe nach rascher Aufnahme von größeren Flüssigkeitsmengen vor, doch erfolgt in kurzer Zeit wieder der Ausgleich.

Die rasche Ausscheidung durch den Magen aufgenommener Flüssigkeit ist bekannt; so fand Forbes⁵⁰⁾ bei Aufnahme von 600—1800 ccm Wasser um 6 Uhr früh bis Mittag 513 resp. 1433 ccm bereits ausgeschieden; bestand vorher eine Durst- oder Schwitzperiode, so fehlt diese Ausscheidung (Plehn⁵¹⁾). Der Nachweis der Blutverdünnung kann in der Resorptionsperiode möglich sein, muß es aber nicht sein; Plehn hatte wiederholt negative Resultate (vgl. unten über Eindickung des Blutes). Die Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung in der Menge von 200—300 ccm, 1½% Körpergewicht, hat eine vorübergehende Dilution zur Folge (bei der kalorimetr. Blutmengenbestimmung), welche aber bald ausgeglichen wird. Bei subkutaner Flüssigkeitsinfusion können ähnlich schwankende Verhältnisse vorkommen wie bei der Flüssigkeitsaufnahme per os.

Bekannt sind die Versuche von Cohnheim und Lichtheim⁵²⁾, künstlich durch Infusion isotonischer Salzlösungen eine Plethora zu erzeugen; sie konnten bei Hunden 60—70 % des Körpergewichts, bei Kaninchen 46 % des Körpergewichts injizieren, dabei sank die Menge der festen Substanzen von 20—21 % auf 16 %, 11 % ja 4 %.

Die Versuche von Sanotzky⁵³⁾ an nicht kurarisierten Hunden ergaben, daß bei Injektion von 200 % der berechneten Blutmenge beim Hunde der Trockengehalt unmittelbar nach der Infusion von 19,1 % auf 12,6 % sinkt, nach 2 Stunden aber bereits 18,9 % betrug; bei Hungertieren (½ Körpergewicht verloren) wurde die Regulierung nach 6 Stunden noch nicht erreicht (Lukjanow⁵⁴⁾). Die Ausscheidung erfolgt durch die Niere und die Schleimhäute namentlich des Darmkanals. Eine Blutdrucksteigerung erfolgt nicht wie in den Versuchen von Cohnheim und Lichtheim⁵²⁾, auch Magnus⁵⁵⁾ erst bei der Infusion ganz beträchtlicher Mengen, 2000 ccm bei 6300 g schweren Hunde, tritt eine solche ein und ist auch nicht beträchtlich; Lukjanow erhielt einmal eine Erhöhung um 51 mm Hg, ein andermal von nur 19 mm Hg.

Die Ursache für die Stabilität des Blutdrucks liegt außer in der Gefäß-erweiterung auch in der von Tigerstedt und Johansson⁵⁶⁾ ermittelten Zunahme des Schlagvolums, wodurch die Ausscheidung der Flüssigkeit gefördert wird.

Bekannt ist aus den Cohnheimschen Versuchen auch, daß selbst bei extremen Transfusionen Ödeme nur in den Bauchorganen, im Zellgewebe um die Nieren auftritt. Wie die mikroskopischen Untersuchungen Raums⁵⁷⁾ zeigen, kommt es dabei zu hydropischer Durchtränkung der Leberzellen, Vakuolenbildung; auch diese Veränderung ist vorübergehend, denn die Vakuolen sind nach einigen Stunden verschwunden.

Bei ausgiebiger Funktion der Nieren und der Darmschleimhaut können, wie die interessanten Versuche von Dastre und Loye⁵⁷⁾ es erwiesen haben, bei Einhaltung einer Zuflußmenge von 1—2 ccm pro Minute am Kaninchen sehr beträchtliche Mengen von Salzlösungen infundiert werden. Von einer gewissen Zeit an reguliert sich die Ausscheidung durch die Nieren und die Schleimhäute so, daß die Kurve der ausgeschiedenen Flüssigkeit vollständig parallel mit der der Infusionsmenge verläuft. Das 2—4fache der berechneten Blutmenge kann künstlich infundiert werden, ohne — vorausgesetzt, daß die Ausscheidung durch die Niere prompt eintritt, — schwere Störungen zu verursachen. Das Gefäßsystem entleert sich im Laufe von 6—7 Stunden vollständig der infundierten Kochsalzlösung. Diese grundlegenden Versuche erwiesen die Unschädlichkeit der Infusion isotonischer Salzlösungen und ließen selbst reichliche subkutane, in dringenden Fällen intravenöse Infusionen zu therapeutischen Zwecken anwendbar erscheinen, nicht nur bei akuten Anämien oder bei Eindickung des Blutes (Cholera), sondern auch zur Entfernung toxischer Substanzen („Lavage de l'organisme“ Lejars⁵⁸⁾, Tuffier⁵⁹⁾, Bosc et

Vedel usw.⁶⁰⁾), wie bei Urämie (Reitter^{60a)}), bei infektiösen Prozessen (z. B. Pozzi^{60b)}), typhösen Zuständen (Sahli⁶¹⁾), z. B. zwei Liter innerhalb 7 Stunden), Coma diabeticum usw.

Die von Biernacki⁶²⁾, Bosc u. Vedel⁶⁰⁾ 1—2 Tage p. inf. beobachtete Steigerung der Diurese wurde von anderen nicht beobachtet, wohl aber sahen Plesch und andere leichte Schüttelfröste.

Auch bei der Transfusion nach Blutverlusten wird, wie aus den Untersuchungen von Sherrington und Copemann hervorgeht und die ausgedehnten Untersuchungen von Inagaki⁶³⁾ es erwiesen, die Salzlösung sehr bald ausgeschieden und kommt die Einströmung von Gewebsflüssigkeit zustande.

Röbke⁶⁴⁾ hat auf Grund anatomischer Beobachtungen (Trübung des Herzfleisches) gewisse Bedenken gegen die großen Kochsalzinfusionen erhoben. In jüngster Zeit hat Thies⁶⁵⁾ auf die Schädigung aufmerksam gemacht, welche dabei durch die Verdrängung der anderen Alkalimetalle aus den Zellen, des Ca und K, erwachse, und fordert, daß die für die Zellfunktionen notwendigen Calcium- und Kaliumsalze auch in der Infusionsflüssigkeit vorhanden seien; aufs Körpergewicht berechnet wären 0,6% ClNa, 0,2% CaCl₂ und 0,02% KCl, welche hypotonische Lösung noch immer der reinen ClNa-Lösung vorzuziehen wäre; als isotonische Lösung für subkutane Injektion käme in Betracht ClNa 0,85%, KCl 0,03%, CaCl₂ 0,03%. Hamburger⁶⁶⁾ hat auch Infusionen mit hyper- und hypotonischen Salzlösungen (Na₂SO₄, NaCl, NaNO₃) vorgenommen; bei den hypertonen Lösungen kam es zu vermehrter Ausscheidung durch die Niere und den Darmtractus, bei hypotonischen Lösungen transudiert das überschüssige Wasser in das Gewebe; immer ist es die absolute Salzmenge, welche die Ausscheidungsweise bestimmt. Gaertner und Beck⁶⁷⁾ haben bei Infusion hypertonischer Salzlösungen die rasche Resorption von wäßriger Flüssigkeit aus dem Darm und den serösen Höhlen experimentell konstatiert und empfehlen dieselbe zu therapeutischen Zwecken, wo es sich um die Resorption selber handle, namentlich aber bei Cholera, um dem Wasserverluste des Blutes durch die Resorption vom Darne her entgegenzuwirken.

Tatsächlich konnte Rogers⁶⁸⁾ bei Anwendung hypertonischer ClNa-Lösungen (1,3%) die Choleramortalität auf 32,6% gegen 50—34% herabdrücken (vgl. Gaertner⁶⁹⁾), die Therapie der Cholera asiat.)

So wichtig diese theoretischen Untersuchungen gewesen sind, da sie auch dauernde praktische Anwendungen zur Folge hatten, so haben sie die Frage nach einer Plethora serosa nicht gelöst, außer daß eine solche künstlich durch Einverleibung von Flüssigkeit nicht zu erzielen ist. Damit ist aber nicht entschieden, ob nicht durch Veränderungen des Blutes (im Gehalt von Formelementen, Eiweiß usw.) oder namentlich durch Störungen in der Nierentätigkeit eine Retention von Wasser und Blut stattfindet.

In dieser Beziehung sind die Blutmengebestimmungen von Plesch¹⁴⁾ in Fällen von Nephritis ohne Ödem bemerkenswert, in denen sich die Blutmenge mit 7,87%, 9,32 und 10,8% des Körpergewichts, also gegen die Norm auf das Doppelte vermehrt ergab; gleichzeitig war der Hb-Gehalt auf 0,98—1,07, und 1,23 gegen 0,70 normal vermehrt. Es bestanden urämische Anfälle. Plesch nimmt eine Art Plethora serosa an, weil die Vermehrung der Blutmenge nicht der Hb-Vermehrung entspricht. Ebenso zeigten 2 Fälle von Chlorose eine vermehrte Blutmenge (ebenso bei Smith), die auf Zunahme des Wassers zu beziehen ist; Smith³⁴⁾ fand auch in einem Falle von perniziöser Anämie eine Blutmenge von 11,70%; in anderen Fällen war dieselbe vermindert.

Die **Oligämie**, die Verminderung der Blutmenge. Analog, wie man aus klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen den Bestand einer größeren Blutmenge, einer Vollblütigkeit, annahm, ist es auch mit der Frage der Oligämie. Man kennt Individuen mit seit ihrer Kindheit bestehendem blassem Aussehen (gewöhnlich mehr weiblich als bei den pathologischen Zuständen der Anämie), von schwächlicher Muskulatur, welche aber die normale Zahl der roten Blutkörperchen und Hb besitzen, sich gesund fühlen und keine Störungen zeigen. Auch in der Leiche findet man geringeren Blut-

gehalt, ein zartes Gefäßsystem und ein zur Größe des Individuums kleines Herz mit auffallend enger, gleichzeitig dünnwandiger und elastischer Aorta. Berücksichtigt man die Beziehungen zwischen Herzgröße und Blutmenge, so kommt man notwendig zum Schluß, daß eine geringere Blutmenge als de norma vorliege. Manche dieser Leute haben noch andere Zeichen von Minderwertigkeit, es finden sich Status lymphaticus, kleine Nieren, auch infantiler Habitus. Zur Pubertätszeit, in der Schwangerschaft usw. können verschiedene krankhafte Störungen (Herzstörungen) zutage treten. Virchows⁷⁰⁾ Angabe über Beziehungen der Chlorose zur Kleinheit der Herzens, Enge des Gefäßsystems, Zurückbleiben der Entwicklung der Genitalorgane beruht höchstwahrscheinlich auf solchen Beobachtungen. Verschiedene Kliniker, z. B. Stintzing und Gumprecht⁷¹⁾, sind nicht abgeneigt, eine echte Oligämie für wahrscheinlich zu halten, und Grawitz⁷²⁾ meint, daß für solche Fälle mit Hypoplasie des Gefäßsystems darin bereits ein deutlicher Hinweis auf die Verminderung der Gesamtmenge des Blutes gegeben wäre. Dahin gehören vielleicht auch die Fälle, welche Sahli⁷³⁾ auf Grund des negativen Blutbefundes als Pseudoanämien bezeichnet hat und eine Erklärung in einer mangelhaften Durchblutung der peripheren Gefäße oder in einer geringeren Transparenz der Haut sucht. Oppenheimers⁷⁴⁾ Annahme vasomotorischer Einflüsse kann den Dauerzustand wohl nicht erklären. Exakte Blutmengebestimmungen bei solchen Individuen fehlen noch, aber Morawitz⁷⁵⁾ hat mit der bereits angeführten Methode der Messung der Blutmenge im Arme bei solchen Pseudoanämien mit normalem Blutbefund geringere Blutmengen im Arm gefunden (2,3 bis 2,6 ‰ gegen 3,7—4,2 ‰ normal). In einem Falle lag der Wert etwas unter dem Minimum (3,3—3,6 ‰), so daß auch Morawitz zum Schlusse kommt, daß es Pseudoanämien gibt, denen nicht nur mangelhafte Durchblutung der Haut, sondern wahrscheinlich auch eine Verminderung der Blutmenge zugrunde liegt. Bei blaß aussehenden Kindern konnte E. Müller³⁶⁾ keine Abweichung in der Blutmenge (auch nicht Hb-Menge) gegenüber gesund aussehenden finden (Methode Plesch). Nach Virchow können diese Zustände nicht nur angeboren, sondern auch in der Kindheit infolge fehlerhaften Aufwachsens, mangelhafter Betätigung und Ausbildung der Muskulatur erworben werden. Vielleicht gehören hierher auch die vorübergehenden Zustände der sogenannten Wachstumsanämien (Fürst⁷⁶⁾). Exakte Nachweise der Verminderung der Blutmenge fehlen und sind selbst für andere Anämien spärlich. Der Verminderung der Blutmenge im Verhältnis zum Körpergewicht bei Fettleibigen, sowohl bei Menschen als bei Tieren (Ranke), wurde bereits Erwähnung getan; sie ist aber nur als eine relative im Verhältnis zur abnormen Vermehrung des Körpergewichts durch die Fettansammlungen zu betrachten.

Für den Hungerzustand haben zahlreiche Untersuchungen (Panum⁷⁷⁾, Hermann und Groll⁷⁸⁾, Voit⁷⁹⁾, Grawitz⁸⁰⁾) festgestellt, daß die Blutmenge mit dem Körpergewicht abnimmt resp. zunächst etwas weniger, z. B. Verminderung des Wassergehalts am ganzen Tier 3,04 ‰, im Blute 3,40 ‰ (Falck und Scheffer⁸¹⁾), so daß auch eine relative Zunahme der Blutmenge (Nelson bei hungernden Hunde auf 8 ‰ vom Körpergewicht) zustande kommt; nach wieder erfolgter Ernährung zeigt sich eine gewisse Verwässerung des Blutes (Grawitz-Kieseritzky⁸²⁾).

Künstlich läßt sich die Blutmenge ebensowenig vermindern als vermehren. Dem Aderlaß folgt sehr bald, ja rasch ein Einströmen von Gewebsflüssigkeit, so daß die Verminderung nur geringe Zeit andauert; es kommt

zu einer Verwässerung des Blutes (Verminderung der Trockensubstanz im Serum von 7,77 % auf 6,47 %), und so stellt sich annähernd das normale Blutvolumen bei mäßigen Blutverlusten nach Dreyer und Ray¹⁸⁾ im Verlauf von 48 Std. ein, wobei aber die Veränderung an sich der roten Blutkörperchen, des Hb und Eiweißbestandes (Inagaki⁶³⁾) noch fortbestehen.

Der Mechanismus für dieses Einströmen der Gewebsflüssigkeit in die Blutgefäße ist nicht genau bekannt (vergl. Boeniger⁸³⁾); Lesser⁸⁴⁾ vermutete daraus, daß die Verdünnung des Blutes auch eintrat, wenn der Zufluß der Lymphe durch Ligatur des Ductus thorac. abgesperrt ist, daß von Seite des Gewebes die Wassermengen geliefert werden; nach Starling läßt sich der Vorgang nur auf eine Flüssigkeitsresorption durch die Blutkapillaren zurückführen.

Klemensiewicz⁸⁵⁾ schloß aus der mikroskopisch beobachteten Tatsache, daß beim Frosch nach infolge Blutung eingetretenem Stillstande der Zirkulation in den Gefäßen der Schwimmhäute eine Erweiterung derselben eintrete, Auffüllung der Gefäße von den Geweben her. Es werden aber, wie auch Heinz⁸⁶⁾ anführt, das Sistieren der Nierensekretion, der Drüsen überhaupt (Langley⁸⁷⁾, Speicheldrüsen, Durstgefühl) der verminderten Füllung der Gefäße entgegenwirken; endlich kommt noch reichlichere Resorption von Flüssigkeit vom Darne her in Betracht; übrigens erfolgt nach Starling⁸⁸⁾ die Blutverdünnung auch nach Entfernung der Abdominalviscera, bleibt aber nach intravenöser Injektion von Zucker aus.

Man könnte daher geneigt sein, eine Oligaemia vera zu negieren; im Anschluß an die oben genannten Zustände, welche die Existenz derselben nahelegen, wäre als ähnlicher erworbener Zustand die Blutarmut bei chronischen Krankheitszuständen zu betrachten, wie bei chronischer Lungentuberkulose, Addisonscher Krankheit (Hamel⁸⁹⁾), wo das Blut keine Verminderung der roten Blutkörperchen und merkliche Hb-Verarmung zeigt, der Trockenrückstand auch wenig verändert ist. Auch hier fällt bei der Blutarmut der Organe die Enge der Gefäße, eventuell auch eine Kleinheit des Herzens auf, so daß man in Zweifel sein kann, ob nicht ein angeborener Zustand vorliegt, wenn nicht die Anamnese das Fehlen der Blutarmut vor Beginn der Erkrankung sicher ausschließen läßt. Ferner verfügen wir über einige exakte Bestimmungen, nach denen bei pathologischer Blutarmut die Gesamtblutmenge sogar beträchtlich vermindert sein kann. So fand Plesch¹⁵⁾ in einem Falle von Lebercirrhose die Blutmenge nur mit 1,78 %, in einem Falle von Nephritis mit Ödem 1,90 % des Körpergewichts bei 0,20 Hb. In diesem Falle fällt die Erhöhung des Körpergewichts durch die Flüssigkeitsansammlung bei der Berechnung schwer ins Gewicht. Wenn man aber auch den gefundenen Wert nur auf das halbe Körpergewicht bezieht, so erscheint die Blutmenge noch immer viel zu niedrig.

Allerdings geht hier die Verminderung gleichzeitig mit einer solchen der r. Bl., des Hb und auch mit chemischen Abweichungen einher. Da aber selbst schwere Formen der Blutarmut (perniziöse Anämie z. B.) mit geringer Verminderung der Gesamtblutmenge, in einem Falle Pleschs 3,94 %, ja selbst Vermehrung derselben (Verwässerung) einhergehen, so meint Plesch, daß diese Befunde dafür sprechen würden, daß bei Schädigung und dauernder Funktionsstörung von Organen, wie der Niere, die als Ausscheidungsorgan, der Leber, welche für die chemische Zusammensetzung des Blutes von großem Einfluß sein müssen, Veränderungen der Blutmenge vorkommen.

In 6 Fällen schwerer Anämien fand Morawitz nach der plethysmographischen Blutmengebestimmung am Arme die Blutmenge stark herabgesetzt um ca. $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ der Norm; allerdings kommt abgesehen von den prinzipiellen Mängeln der Methode, hier

als Fehlerquelle noch dazu, daß der Zustand der Armmuskulatur nicht ohne Bedeutung ist; bei sehr atrophischer Muskulatur findet man überhaupt kleinere Werte um ca. 3%.

Als **Oligaemia sicca** wird die Verminderung der Blutmenge infolge Abnahme des Wassergehalts bezeichnet (Eindickung, *Inspissatio sanguinis* s. *Anhydraemia*). Unter normalen Verhältnissen schwankt der Wassergehalt des Blutes nur unbedeutend, weil unter gewöhnlichen Bedingungen sowohl bei Wasseraufnahme als auch bei Wasserabgabe ein rascher Ausgleich (Grawitz) stattfindet; nichts desto weniger kommen vorübergehend nachweisbare Änderungen (im Gehalt an Trockensubstanz, Wasser, spezif. Gew., damit auch Hb-Gehalt und Zahl der roten Blutkörperchen) vor; so hat andauernde Muskelarbeit (Zuntz und Schumburg⁹⁰), Gerhartz⁹¹) profuses Schwitzen (Grawitz⁹²), Lommel⁹³ u. a.), Tachypnoe (Grawitz⁹²) Verminderung des Wassergehaltes zur Folge; der Ausgleich erfolgt jedoch rasch, daher liegen auch entgegengesetzte Angaben vor; u. a. fand Rogozinski^{93a}) bei einem 18 Tage arbeitenden Hunde keine Blutveränderung, Wandel⁹⁴) selbst bei profusem Schwitzen nur eine ganz unbedeutende Eindickung; Plehn⁹⁴) keine andern Schwankungen, als sie auch sonst vorkommen, so daß Plehn⁹⁴) für weitgehende Konstanz des H₂O-Gehaltes des Blutes eingetreten ist, welche er auf eine Eigentätigkeit des Kapillarendothels bezieht. Man dürfte nicht fehlgehen, außer dem osmotischen Drucke namentlich der Kolloidnatur des Blutes mit vorwiegend flüssigen Phasen diese sozusagen selbstregulierende Tätigkeit zuzuschreiben. Als Kolloid halt das Blut eine gewisse Menge Wasser hartnäckig fest; so reguliert sich der Wassergehalt teils von den Geweben her teils durch die Tätigkeit der Drüsen, namentlich der Niere.

Der Anschauung Plehns⁹⁴) von der Konstanz des Wassergehaltes des Blutes wurde von Grawitz⁹²) widersprochen, von Chiarolanza⁹⁵) Schultz und Wagner⁹⁵) wurde auch die angewandte Methode als nicht ausreichend und die Berechnung bemängelt. Doch fand bereits Grawitz⁹²) wechselnde Resultate bei seinen Schweißversuchen, in der Mehrzahl der Fälle Erhöhung des spezifischen Gewichtes; die Konzentration konnte aber auch fehlen, dabei ergeben sich bei einem und demselben Individuum immer dieselben Resultate: es dürfte die Menge der Gewebsflüssigkeit, welche für Konzentrationsänderungen des Blutes gewiß von Bedeutung ist, individuell verschieden sein, oder es überwiegt der Einfluß der Gefäßerweiterung (Grawitz⁹²).

Nach Grawitz⁹⁸) haben ferner lymphagoge Stoffe eine Bedeutung für den Wassergehalt des Blutes; die Injektion von Extrakten aus tuberkulös-käsigen Massen hatte eine unmittelbare Eindickung des Blutes zur Folge, während Extrakte aus karzinomatösem Materiale eine wasseranziehende, blutverdunnende Wirkung besaßen. (Beeinflussung der Blutkolloide durch Substanzen, welche ihren Quellungszustand ändern?)

Durch Wasserentziehung (Pernice und Scagliosi⁹⁹), Coën¹⁰⁰), Jürgensen¹⁰¹)) tritt bei Tier und Mensch (Hungerkünstler, Schrothsche Kur) eine Eindickung ein, welche durch Vermehrung der roten Blutkörperchen und des Hb zum Ausdruck kommt, bei Hunger und Inanition nur in den ersten Tagen, um dann auch unter die Norm abzusinken; es nimmt die Blutmenge in den ersten Tagen in geringerem Maße ab als das Körpergewicht (Nelson).

Plehn⁹⁴) fand beim Verdurstungstode (aber Fleischfütterung) eine Verminderung des Wassergehaltes um 1–2%; bemerkenswert ist seine Angabe, daß sich nach dem Tode (14h) ein stärkerer Wassergehalt im Blute ergab.

Versuche von Czerny¹⁰²) über die Bluteindickung durch den Aufenthalt in trockener und warmer Luft ergaben, daß weniger der Grad der Eindickung (Verminderung der Blutmenge, Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen

und der Viskosität des Blutes) als die Schnelligkeit derselben für die Gefährlichkeit des Zustandes von Bedeutung sind, welcher in einer Schädigung lebenswichtiger zentraler Apparate gelegen ist. Das ist wohl zum Teil auch der Fall (neben der Giftwirkung) bei den großen, namentlich plötzlichen Verlusten von Flüssigkeit, wenn die Aufnahme von Wasser noch dazu verhindert oder unmöglich ist, wie im Cholera-Anfall; mit den Salzverlusten kann eine beträchtliche Eindickung zustande kommen und die Blutmenge abnehmen.

Von C. Schmidt¹⁴³⁾ existieren Blutanalysen von 6 Cholerafällen; die festen Substanzen erscheinen auf 25,47% vermehrt, wobei die Vermehrung hauptsächlich die organischen Stoffe resp. die Eiweißkörper betrifft, während die Salze nur im Beginne, nach dem ersten Anfall vermehrt sind; das spezifische Gewicht steigt von 1,059 auf 1,072, der Eiweißgehalt auf 15%, während der Wassergehalt des Blutes um 5,5% abgenommen hat; dabei ist aber zu bemerken, daß der ganze Organismus an Wasser verarmt. Hayem¹⁴⁴⁾ fand entsprechend im Stad. algidum die Zahl der roten Blutkörper um 1½ Million vermehrt.

Als Oligoplasmie bezeichnete Biernacki¹⁴⁵⁾ den Zustand einer relativen Verminderung des Plasmavolums bei normaler Blutkörperchenzahl; nach Limbeck¹⁴⁶⁾ ist eine gewisse Oligoplasmie durch CO₂-Gehalt bedingt, indem CO₂ die roten Blutkörperchen quellen, O₂ entquellen macht, womit das Blutplasma Schwankungen im entgegengesetzten Sinne erfährt. In neuerer Zeit wurde bei Erythrämie wiederholt Verminderung des Plasmas beobachtet (siehe diese).

Ganz anders verhält es sich mit der Verwässerung des Blutes, der **Hydrämie**, einem Zustand, der sich namentlich bei akuten größeren, aber auch bei wiederholten kleineren Blutverlusten entwickelt; auch sonst gemeinhin immer mit schweren Oligocythämien verbunden ist. Mit der Abnahme der roten Blutkörperchen und des Hb, mit der Verminderung des Eiweißgehalts sinkt auch die Konzentration des Plasmas; doch führt z. B. Albuminurie allein nicht zu Hydrämie (Hammerschlag¹⁴⁷⁾).

Der normale Wassergehalt wird mit 78,9% angegeben, somit ein Trockengehalt von 21,1% bei einem spezifischen Gewicht des Blutes von 1,059 bei Männern und 1,056 bei Frauen, entsprechend der Blutkörperchenzahl von 4½—5 Millionen. (Wassergehalt, Trockengewicht und spezifisches Gewicht sind voneinander und von der Menge der Blutkörperchen resp. des Serums abhängige Werte). Mit der Verminderung des Hb des Eiweißes auf 4%, ja selbst 3% steigt der Wassergehalt über 90% auf 95—97%, die Blutdichte sinkt dann von 1,058 auf 1,020.

Ein erhöhter Wassergehalt mit Verminderung der Trockensubstanz, des Hb und des spezifischen Gewichts findet sich bei allen Anämien, und insofern als die Blutmenge hierbei nicht verringert zu sein braucht, decken sich die Begriffe von Hydrämie und Oligaemia serosa nicht, werden aber, da die Blutmengenbestimmung nur selten durchgeführt wird, klinisch nicht besonders auseinandergehalten. Nach den Versuchen von Ott¹⁴⁸⁾ (bei Cohnheim) kann die Hydrämie nach Aderlaß mit folgender Infusion von ClNa-Lösung wochenlang andauern. Hierher gehört wohl auch die Vermehrung des Wassergehaltes beim Skorbut (Hammarsten¹⁴⁹⁾), bei chronischer Bleivergiftung (Andral und Gavarret¹⁴⁹⁾).

Nach Biernacki¹⁴⁵⁾ können die Erythrocyten bei schweren Anämien für sich abnorm viel Wasser und Cl enthalten, so daß eine Hydrämie auch dadurch bedingt sein kann; im oligocythämischen Blute ist dabei K um so mehr vermindert, je hydrämischer es ist.

Bekannt sind die Untersuchungen C. Schmidts, wie bei Albuminurie und Dysenterie infolge des eiweißreichen Transudats das Blut an festen Substanzen (maximal $6,06\text{ ‰} = 28,7\text{ ‰}$ der ursprünglichen Menge), hauptsächlich an Eiweißkörpern verarmt ($5,85\text{ ‰} = 30,4\text{ ‰}$ der ursprünglichen Menge), an Salzen eher etwas zunimmt (um $1,4\text{ ‰}$ d. h. um $17,7\text{ ‰}$ ihrer Menge) und der Wassergehalt ganz besonders ansteigt ($7,68\text{ ‰}$), wobei die bedeutende Steigerung des Fibringehalts ($0,46\text{ ‰} = 46\text{ ‰}$ der ursprünglichen Menge) auffällt. Andral und Gavarret¹⁰⁾ beobachteten bei einer Nierenkranken $13,23\text{ ‰}$ feste Substanzen.

Ferner ist bei allen Anämien die Trockensubstanz des Gesamtblutes bis auf die Hälfte vermindert (Jaksch¹¹⁾); Werte von unter 10 ‰ (Grawitz) sind nicht selten; bei perniziösen und Karzinom-Anämien wurden solche von 8 ‰ , 6 ‰ gefunden (ausführliche Literatur bei Mohr¹¹⁾).

Bei der Nephritis geht die Hydrämie ziemlich parallel mit dem Auftreten von Ödemen; sie hängt mit der Behinderung der Wasserausscheidung zusammen und fehlt bei Schrumpfniere (Hammerschlag).

Ein Vergleich des Blutes bei Oligämia sicca und Hydrämie ergibt, daß der Hauptunterschied im Gehalt an organischen Substanzen resp. Eiweißstoffen liegt, während der Gehalt an anorganischen Bestandteilen resp. Salzen nahezu gleich ist — analog wie bei den Transudaten auch der Gehalt an organischen Bestandteilen viel mehr schwankt als derjenige an Salzen (vergl. osmot. Druck). — Tschirjew¹²⁾ kommt zur Aufstellung folgender Satze: 1. jede normale und pathologische Transudation erfolgt im Organismus unter Vermittlung einer Salzlosung von $0,85\text{ ‰}$; der Unterschied zwischen den einzelnen Transudaten und allen Veränderungen der Blutzusammensetzung beruht auf größerer oder geringerer Beimischung von organischen Verbindungen, besonders von Eiweißstoffen zu dieser Salzlosung, und 2. die Transudation bleibt beinahe ohne jeden Einfluß auf das Verhältnis des Wassers zu den darin gelösten anorganischen Verbindungen im Blute oder in den Transudaten, und sie kann nur das Verhältnis zwischen dieser Lösung und den übrigen Bestandteilen der genannten Flüssigkeiten ändern. Damit ist dasselbe ausgedrückt, was wir jetzt als die mehr oder weniger weitgehende Konstanz des osmotischen Druckes im Blute und den Transudaten bezeichnen.

Literatur.

- 1) E. Pflüger, Pflügers Arch. 1893. LIV, 390.
- 2) M. Herz, Virchows Arch. CXXXIII, 339.
- 3) Warburg, Zeitschr. f. phys. Chemie. LIX, 112.
- 4) Morawitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909. LX, 298.
- 5) E. Grafe, Deut. Arch. f. klin. Med. 1911. CII, 401.
- 6) Warburg, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1910/11. LXXVI, 413.
— Münch. med. Wochenschr. 1911. 298.
- 7) H. Welcker, Prager Vierteljahrsschr. 1854. IV. 145. — Zeitschr. f. ration. Med. 1858. IV, 145.
- 8) Bischoff, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoolog. 1855. VII. 1857. IX.
- 9) Vierordt, Arch. f. physiol. Heilk. 1852. XI, 327.
— Wagners Handwörterb. d. Physiol. 1842. I, 82.
- 10) Heißler, Arb. a. d. pathol. Institut z. München. 1886. S. 322.
- 11) Bollinger, Deutsche med. Wochenschr. 1884. Nr. 12.
— Münch. med. Wochenschr. Nr. 5 u. 6.
— Über idiopathische Herzvergrößerung. Festschrift d. med. Fakultät München für Pettenkofer. 1893.
- 12) Bergmann, Diss. München 1884.
Zitiert nach Bollinger, Festschrift für Pettenkofer.
- 13) Panum, Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie u. Pathologie der Embolie, Transfusion und Blutmenge. Berlin 1854.
- 14) Ranke, Die Blutverteilung u. d. Tätigkeitswechsel der Organe. Leipzig 1871.

- 15) **W. Plesch**, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1909. **VI**, 380.
- 16) **J. Grober**, Ergebnisse d. Med. u. Kinderheilkde. 1909. S. 34.
- 17) — **Pflügers Arch.** 1908. **CXXV**, 507.
- 18) **Dreyer u. Ray**, Proc. roy. Soc. of London. **LXXXII**, 558.
- 19) **Valentin**, Repertorium f. Anatomie u. Physiologie. Bern 1838.
— Versuch einer physiolog. Pathol. des Herzens und der Blutgefäße. Leipzig 1866.
- 20) **Malassez**, Arch. de phys. norm. et pathol. 1874. 1875 u. 1877.
- 21) **Sherrington u. Copeman**, Journ. of Phys. 1893. S. 14.
- 22) **Plesch**, Kongreß f. innere Med. 1907.
- 23) **Kottmann**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1906. **LIV**, 356. — Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1907.
- 24) **Nelson**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909. **LX**, 340.
- 25) **Gréhant u. Quinquaud**, Journ. de l'Anat. et de Phys. 1882.
— — C. r. de l'acad. des scienc. 1882.
- 26) **Boycott u. Douglas**, Journ. of Pathology u. Bacter. 1909. Vol. 13.
- 27) **P. Morawitz**, Volkmanns Samml. klin. Vortr. Neue Folge 1907. Nr. 462 (Ser. 16. H. 12).
- 28) **E. v. Behring**, Behrings Beitr. z. exper. Therapie. 1899. **I**, 1054.
- 29) — Über eine neue Methode der Blutmengenbestimmung. Sep. Abdr.
- 30) **Ransom**, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1900. **XXIX**.
- 31) **Decroly u. Rousse**, Arch. internat. de Pharmacodyn. 1900. **VIII**.
- 32) **Tarchanow**, Arch. f. Physiol. 1880. **XXIII** u. **XXIV**.
- 33) **Haldane u. Lorrain Smith**, Jour. of Physiol. **XXV**.
- 34) **L. Smith**, Transact. of the patholog. Soc. of London 1900. **II**, 311.
- 35) **Oerum**, Pflügers Arch. 1906. **CXIV**, 1.
— Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. **XCIII**, 356.
- 36) **E. Müller**, Jahrbuch f. Kinderheilkunde. **LXXII**, 176.
- 37) **Zuntz u. Plesch**, bioch. Zeitschr. 1908. **XI**, 47.
- 38) **Morawitz u. Siebeck**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. **LIX**.
- 39) **Cohnheim**, Vorlesungen üb. allg. Patholog. 1877.
- 40) **Worm-Müller**, Transfusion und Plethora. Christiania 1875.
- 41) **Lesser**, Sitzungsberichte d. kgl. sächs. Ges. d. Wissenschaften 1873. S. 573.
— Arbeiten a. d. phys. Anst. Leipzig. 1875. **IX**, 50.
- 42) **Finkelstein**, J. D. St. Petersburg. 1883. — Zitiert n. Lukjanow, Pathologie.
- 43) **Tschirjew**, Die physikalische Statik des Blutes. St. Petersburg 1881. Zitiert nach Lukjanow.
- 44) **L. Landois**, Die Transfusion d. Blutes. Leipzig 1875.
- 45) **Panum**, Virchows Archiv. **XXVII**, 240 u. 433.
- 46) **v. Recklinghausen**, Handbuch d. allgem. Pathol. d. Kreislaufs u. Ernährung. Deut. Chirurgie 1883.
- 47) **Krehl**, Pathol. Physiologie. Leipzig 1910.
- 48) **Oertel**, Klin. Zeit- u. Streitfragen. 1889.
- 49) **Heß**, Deutsches Arch. f. klin. Medizin. 1904. **LXXIX**.
- 50) **Forbes**, zitiert n. S. Samuel, Lehrb. d. allgem. Pathol.
- 51) **Plehn**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. **XCI**, 1. 1908. **XCII**, 370.
- 52) **Cohnheim u. Lichtheim**, Virchows Archiv 1877. **LXIX**.
- 53) **Sanotzky**, Arb. d. russ. med. Gesellsch. a. d. Universität Warschau 1891. Zitiert nach Lukjanow.
- 54) **Lukjanow**, Grundzüge elner allgemeinen Pathologie des Gefäßsystems. Leipzig 1894.
- 54a) **R. Magnus**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **XLV**, 210.
- 55) **Tigerstedt u. Johansson**, Skand. Arch. f. Physiol. 1889. **I**, 331.
- 56) **Raum**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1892. **XXIX**, 353.
- 57) **H. Dastre u. B. Loye**, Arch. de phys. norm. et pathol. 1889. pag. 253.
— — ebenda. 1888. pag. 93.
- 58) **Lejars**, Soc. d. Biologie. 1896. pag. 451. Le lavage du sang. Paris 1897.
- 59) **Tuffier**, Soc. de Biologie. 1896. pag. 500.
- 60) **Bosc et Vedel**, Arch. de Phys. 1896 Octobre, 1897 Janv.
- 60a) **C. Reitter**, Die Indikationen f. d. Aderlaß usw. Leipzig 1907.
- 60b) **Pozzi**, Acad. de méd. 1896.
- 61) **H. Sahli**, Volkmanns Samml. klin. Vortr. Neue Folge. I. Serie. 1890. 11. Heft.

- 62) **Biernacki**, Zeitschr. f. klin. Med. 1891. **XIX**, Suppl.
- 63) **Inagaki**, Zeitschr. f. Biologie. Neue Folge. 1907. **XXXI**, 77.
- 64) **Röbke**, Münch. med. Wochenschr.
- 65) **Thies**, Mitteilungen a. d. Grenzgebieten d. Med. 1910. **XXI**, 239.
- 66) **Hamburger**, Zeitschr. f. Biologie. **XXVII**, 259.
- 67) **Gaertner u. Beck**, Wiener klin. Wochenschr. 1890. Nr. 31.
- 68) **L. Rogers**, Brit. med. Journ. Sept. 1910.
— Cholera and its Treatment. London 1911 (Oxford med. Publication).
- 69) **G. Gaertner**, Österr. Sanitätswesen 1911. Nr. 45. S. 387.
- 70) **Virchow**, Über die Chlorose usw. Berlin 1872.
- 71) **Stintzing u. Gumprecht**, Arch. f. klin. Med. 1894. **LIII**, 205.
- 72) **Grawitz**, klin. Pathologie d. Blutes. 4. Aufl. 1911.
- 73) **Sahli**, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1886.
— Lehrbuch der klin. Untersuchungsmethoden.
- 74) **Oppenheimer**, Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 42.
- 75) **Morawitz**, Wachstumsanämien. Sammlung klin. Vorträge. 1907. Nr. 462.
- 76) **Fürst**, Therap. Monatshefte. September 1900.
- 77) **Panum**, Virchows Archiv. 1864. **XXIX**, 241.
- 78) **Hermann und Groll**, Pflügers Archiv. 1888. **XLIII**, 239.
- 79) **Voit**, Zeitschr. f. Biologie. 1894. **XXX**, 511.
- 80) **Grawitz**, Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 48.
- 81) **Falck u. Scheffer**, Arch. f. physiol. Heilk. XIII. Jahrg. 1854.
- 82) **Kieseritzky**, Deutsche Ärztezeitung 1902. Zitiert nach Grawitz, klinische Pathologie d. Blutes.
- 83) **Boenniger**, Zeitschr. f. klin. Med. **LIII**, 338.
- 84) **Lesser**, Leipziger Arbeiten. 1874. S. 153.
- 85) **Klemensiewicz**, K. Akad. d. Wissensch. Wien. III. Abt. 1887. **XCVI**.
- 86) **Heinz**, Handb. der experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1904. I, 1. Jena.
- 87) **Langley**, zitiert nach Heinz.
- 88) **Starling**, zitiert n. **Asher-Spiro**, Ergebnisse der Physiologie I. 1902. S. 355.
(A. Ellinger, Die Bildung der Lymphe.)
- 89) **Hamel**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901. **LXXI**, 240.
- 90) **Zuntz u. Schumburg**, Militärärztl. Zeitung 1895.
- 91) **Gerhartz**, Pflügers Arch. 1910. **CXXXIII**, 397.
- 92) **Grawitz**, Zeitschr. f. klin. Med. 1892. **XXI**, 459.
- 93) **Lommel**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. **LXXX**.
- 93a) **Rogozinski**, Biochem. Zeitschr. 1906. I. 207.
- 94) **H. Wandel**, Archiv f. klin. Med. 1907. **XC**, 52.
- 95) **Grawitz**, Arch. f. klin. Med. 1907. **XCI**, 600.
- 96) **Chiarolanza**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. **XCIV**, 392.
- 97) **W. Schultz u. G. Wagner**, folia serolog. 1909. III.
- 98) **Grawitz** D. m. W. 1893. Nr. 251.
- 99) **Pernice u. Scagliosi**, Virchows Archiv. **CXXXIX**, 155.
- 100) **Coën**, Bullt. delle scienze med. di Bologna. 1890. Se. VII. Vol. I.
- 101) **Jürgensen**, Handb. d. allgem. Therapie v. Ziemsen. 1880. I. II. Teil.
- 102) **Czerny**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1895. **XXXIV**, 268.
- 103) **C. Schmidt**, Charakt. d. epid. Cholera. Zitiert n. **Lukjanow**.
- 104) **Hayem**, Du sang et de ses altérations. Paris 1889.
- 105) **Biernacki**, Zeitschr. f. phys. Chemie. **XIX**, 179.
- 106) **Limbeck**, Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse 1890.
— Wiener med. Wochenschr. 1894. S. 1558.
- 107) **Hammerschlag**, Zeitschr. f. klin. Med. 1892. **XXI**, 472.
- 108) **Ott**, Virchows Arch. 1883. **XCIII**, 114.
- 109) **Andral u. Gavarret**, zitiert nach **Lukjanow**.
- 110) **Hammarsten**, Lehrbuch d. physiol. Chemie. 1891.
- 111) **Biernacki**, Zeitschr. f. klin. Med. **XXIV**, 400.
— Wiener med. Wochenschr. 1893. S. 1721.
- 112) **v. Jaksch**, Zeitschr. f. klin. Med. 1893. **XXIII**, 171.
- 113) **Mohr**, Oppenheimers Handbuch der Biochemie. 1910. **IV**, 2. S. 272.

II. Zur Chemie des Blutes.

(E. Freund.)

Wassergehalt, Trockensubstanz, spezifisches Gewicht.

Wassergehalt, Trockensubstanz und spezifisches Gewicht des Blutes sind voneinander so abhängige Werte, daß die Besprechung wohl am einfachsten unter Einem erfolgt.

Ältere Analysen (Becquerel und Rodier¹⁾) geben für das Blut gesunder Personen an:

	Männer	Frauen
Wassergehalt	76—80 %	77—81 %
Trockengewicht	24—20 %	23—19 %
Spezifisches Gewicht	1,062—1,058	1,060—1,054

Neuere Untersucher, die bei Verwendung geringer Blutmengen (Hammer-schlag²⁾) weit zahlreichere Beobachtungen machen konnten, haben für das spezifische Gewicht des Blutes keine anderen Werte angegeben (1,056—1,063).

Physiologische Schwankungen des spezifischen Gewichtes hängen schon mit der Nahrungsaufnahme zusammen; auf diese werden auch die Schwankungen zu den verschiedenen Tageszeiten zurückgeführt.

Schmaltz³⁾ fand an seinem Blute:

Tageszeit	7—8	8—11	11—2	2—5	5—8
Spez. Gewicht	1,0609	1,0600	1,0588	1,0588	1,0588

Entziehung des Wassers erhöht die Konzentration bis um 5 %.

Sowohl Kälte wie Schweiß steigern sie, während mäßige Wärme (warme Umschläge) sie herabsetzen. Ein gleicher Gegensatz zeigt sich in der Bewegung: Muskelübung setzt herab, Schlaf erhöht (Lloyd-Jones⁴⁾).

Alle Autoren finden schließlich geringere Blutdichte bei der geschlechtsreifen Frau, was mit dem Blutverluste der Periode in Zusammenhang gebracht wird; die Menstruation bringt eine leichte Eindickung mit sich von 1,054 auf 1,057. Von medikamentösen Einflüssen wäre hervorzuheben, daß nicht nur Einatmung von Amylnitrit (Grawitz⁵⁾) das spezifische Gewicht steigert, sondern auch Einwirkung von Sublimat, Naphtol, Chrysarobin, Teer, während Einreibungen mit gewöhnlichen Salbengrundlagen (Zinksalbe) ohne Einfluß bleiben (Schlesinger⁶⁾).

Unter pathologischen Bedingungen sind die Schwankungen der Werte bedeutend größer. Zunahme des spezifischen Gewichtes in ausgesprochenstem Maße findet sich in Fällen pathologischer Wasserverluste (Cholera) (C. Schmidt⁷⁾), bei Verbrennungen (Tappeiner⁸⁾, Baraduc⁹⁾ und Schlesinger⁶⁾) von 1,065—1,073; sie verschwindet im Lauf von 48 Stunden nach erfolgtem Insulte. Zunahme findet sich weiter bei Stauungszuständen, sofern nicht eine bestehende Nierenschädigung oder die Bildung eines Ödems der Konzentration entgegenwirkt.

Blutdruckschwankungen ändern beim venösen Blut den Wassergehalt bis zu 25 %: Blutdrucksteigerung macht das Blut konzentriert, Blutdrucksenkung wasserreich (Heß¹⁰⁾). Unter dieser Berücksichtigung konnte das Ansteigen des spezifischen Gewichtes z. B. bei Herzfehlern als Zeichen der Inkomensation aufgefaßt werden. So ist auch das Trockengewicht des Blutes bei Emphysem auf 24,49 und bei Trachealstenose auf 24,8 gesteigert gefunden worden:

ebenso bei CO-Vergiftung (Moneri und Pleß¹¹⁾). So fand Rzentkowski¹²⁾ auch bei Emphysem in 9—10 Fällen Abnahme des Wassergehaltes.

Bezüglich der Verminderungen des spezifischen Gewichtes ist vor allem der Morbus Brigthi hervorzuheben; nach Hammerschlag betrifft dies aber hauptsächlich die parenchymatöse Form, während die chronisch interstitielle Form häufig normale Werte zeigt. Im übrigen zeigen die pathologischen Zustände starke Schwankungen; so besonders bei Hauterkrankungen, wo Hyper- und Hypokonzentration im wesentlichen Zusammenhang mit dem Krankheitszustande sind. Es hängt dieses Verhalten mit den Befunden des Wechsels von Chlorreichtum und Chlorarmut in den Urinen von Hautkrankheiten (Grosz¹³⁾) zusammen. Bei Verschlechterungen des Hautprozesses wird Wasser in der Haut retiniert und infolge dessen auch Kochsalz, bei der Besserung werden Kochsalz und Wasser wieder abgegeben.

Nicht so klar sind die Beobachtungen bei Anämien. Bei Chlorose sind die Zahlen normal oder etwas erhöht (bis 0,009⁰₀ des Trockengehaltes). Bei sonstigen Anämien findet sich aber Herabsetzung des spezifischen Gewichtes resp. Verwässerung. Insbesondere betrifft dies die sekundären Anämien bei Karzinom und Tuberkulose, wo die Zunahme der Verwässerung mit Zunahme der Anämie konstatiert ist. So fand Lyonet¹⁴⁾ ein Herabgehen von 1,045 auf 1,037. Hier und da findet man insbesondere im Beginn auch stärkere Konzentration. Es ist wahrscheinlich, daß dieses verschiedene Verhalten mit nachfolgenden Befunden im Zusammenhang steht. Nach Versuchen von Grawitz⁵⁾ sollen Krankheitsprodukte (Extrakte von käsigen Massen sowie von Tumoren) eine verschiedene lymphtreibende Wirkung haben und so bei manchen Stadien der Tuberkulose die Blutdichte erhöhen können. Bei Tumoren sollen dagegen die Extrakte die Blutdichte vermindern wirken.

Es zeigt sich somit, daß die Verwässerung nicht immer lediglich von der Abnahme des Hämoglobins abhängt (Stintzing und Gumprecht¹⁵⁾) sondern auch von den Verhältnissen des Plasmas, die von sehr labiler Natur sind und vom Wassergehalt der Gewebe respektive von der jeweiligen Verteilung des Wassers zwischen Gewebe und Blut (Verengerung und Erweiterung des Gefäßgebietes) noch abhängig sind.

Ein gleiches zeigt sich auch aus den im Anschlusse angeführten Zahlen über die Dichte des Serums.

Den Wassergehalt des normalen Serums fand C. Schmidt⁷⁾ mit ca. 90⁰₀ und Limbeck¹⁶⁾ mit 93 Vol. ⁰₀. Hammerschlag²⁾ fand das spezifische Gewicht 1,030.

Bei Anämie findet sich eine Zunahme des Wassergehaltes

auf 94,8⁰₀ nach Biernacki¹⁷⁾

auf 94,9⁰₀ nach Limbeck¹⁶⁾

dementsprechend das spezifische Gewicht sinkt (bis zu 1,018 Hammerschlag), während Chlorosen normale Zahlen zeigen. Bei Cholera sank der Wassergehalt bis auf 83⁰₀, bei Dysenterie und Albuminurie steigt er bis 94⁰₀.

Das Auftreten von Ödemen, gleichgültig ob infolge von Stauungen oder Nephritis, geht mit Abnahme der Serumdichte einher. Hammerschlag sah bei einer Nephritis hämorrhagica das spezifische Gewicht von 1,028 (ohne Ödem) mit Eintritt des Ödems auf 1,0225 fallen. Ein Fall, der bei Ödem 1,025 zeigte, ließ nach dem Schwinden des Ödems ein spezifisches Gewicht von 1,028 beobachten.

Alkaleszenz.

Die in den achtziger und neunziger Jahren von den Klinikern in größter Ausdehnung betriebenen Alkaleszenz-Bestimmungen haben schließlich zur Erkenntnis geführt, daß die verminderte Alkaleszenz nicht — wie man erhofft hatte — mit Herabsetzung des Stoffwechsels verknüpft sei, sondern der Hauptsache nach nur die Anwesenheit abnormer saurer Produkte bei Anämien, bei Fieber und toxischen Zuständen (Asphyxien) anzeige.

Die exzessivsten Änderungen ergaben sich in Spätstadien von Diabetes, über welche Zahlen von Magnus Levy¹⁵⁾ vorliegen. Die Alkaleszenz zeigte bei drei Fällen nachfolgend verzeichnete Abnahme.

361 mg NaOH ^{0/0}	298 mg NaOH ^{0/0}	324 mg NaOH ^{0/0}
254 " "	— " "	262 " "
144 " "	124 " "	115 " "

Allerdings zeigen die Alkaleszenzbestimmungen des Blutes bei Diabetes-Azidose nach Alkalizufuhr keine Änderungen (A. Landau¹⁹⁾).

Auch die Verdauung hat Einfluß auf die Alkaleszenz.

Bei normalen Individuen zeigt die Verdauung eine erste Periode mit Zunahme der Alkaleszenz des Blutes und Abnahme der Azidität des Harnes, eine zweite Periode mit Abnahme der Alkaleszenz des Blutes und Zunahme der Azidität des Harnes. Bei Anachlorhydrie ist der Befund umgekehrt. Bei Hyperchlorhydrie ist auch im Hunger die Alkaleszenz des Blutes größer als normal. Einfuhr von Alkali in den Magen erhöht schon nach 10 Minuten die Alkaleszenz des Blutes (V. Greco²⁰⁾).

Eine ganz besonders interessante Beziehung der Alkaleszenz zu Infektionsprozessen ist von Fodor²¹⁾ zuerst nachgewiesen worden. Die bakterizide Wirkung des Blutserums auf Anthrax und die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Milzbrand steigt auf subkutan oder per os zugeführtes Alkali. Auch konnte Abfall der Alkaleszenz bei Infektionen und Erhöhung bei normaler Genesung oder Antitoxinwirkung beobachtet werden (Riegler²²⁾).

Die absoluten Zahlen jener Zeit haben ihre Bedeutung schon deshalb verloren, weil man mit den damaligen Methoden nicht nur die Alkaleszenz der Salze, sondern unbewußt auch zum Teil die Alkaleszenz der Eiweißkörper bestimmte.

Die getrennte Bestimmung von Salz- und Eiweißalkaleszenz ist auf dreierlei Wegen versucht worden.

1. Durch Titration des Dialysierwassers (H. J. Hamburger²³⁾).

2. " " " Filtrates nach Fällung mit Ammonsulfat (Salkowski²⁴⁾).

3. " " " Filtrates nach Zusatz von Chlorbaryum (Labbé²⁵⁾).

Die Zahlen der verschiedenen Methoden stimmen miteinander nicht überein. Nach Brandenburg²⁶⁾, der gegen Cl-Nahaltige Lösung dialysierte, fand sich bei Gesunden mit 3,2 g N^{0/0}

300 mg NaOH ^{0/0}	Gesamtalkali
60 mg " "	diffusibles Alkali.

Bei Anämien mit 1,5 g N^{0/0}.

170 mg NaOH ^{0/0}	Gesamtalkali
60 mg " "	diffusibles Alkali.

Rzentkowski²⁷⁾, der die umfassendsten Bestimmungen gemacht hat, gibt an:

Normal für 100 cm ³ 387 mg NaOH			
Mineral-Alkali (roter Blutkörperchen)	99 mg	NaOH	
Eiweiß- " "	218 mg	"	
Mineral- " (Plasma)	59 mg	"	
Eiweiß- " "	11 mg	"	

Die Eiweiß-Alkaleszenz der roten Blutkörperchen nimmt bei Infektionskrankheiten ab.

Typhus	94 mg NaOH "
Rheumatismus	108 mg "
Influenza	116 mg "
Pneumonie	124 mg "
Tuberkulose	120 mg "

Auch bei Urämie ist das Eiweiß-Säure-Bindungsvermögen gering.

Eiweißkörper.

Die zahlreichen Untersuchungen, die in quantitativen Änderungen des Eiweißgehaltes oder seiner Komponenten wesentliche Differenzen erwarteten, haben nur ergeben, daß die Eiweißkörper des Blutserums (diejenigen der roten Blutkörperchen sind ja hauptsächlich durch Hämoglobin vertreten) auch in pathologischen Zuständen relativ wenig Veränderungen zeigen. Wesentliche Änderungen der Normalzahlen von 7—8 % sind nur bei exzessiven Verdünnungen oder Konzentrationen des Blutes zu beobachten.

Auch für das relative Verhältnis von Globulin zu Albumin sind nur wenige Fälle von Änderungen der Norm bekannt. So ist schon von Burckhardt²⁸⁾ angegeben worden, daß im Hunger eine geringe Vermehrung der Globuline stattfindet. Dann ist von Freund²⁹⁾ bei Fällen von Morbus Brighti (nicht bei jeder Nephritis) eine Abnahme von Globulin konstatiert und von Seng³⁰⁾ eine Zunahme des Globulins im Blute nach Diphtherie-Toxininjektion bei Pferden gefunden worden, ohne daß dies auf einen Hungerzustand zurückgeführt werden könnte, da die Pferde bei der Blutentnahme sich wieder in normalem Ernährungszustand befanden.

Sonst geht aus den zahlreichen Bestimmungen des Verhältnisses von Albumin zu Globulin nur hervor, daß das Globulin der resistenteren Eiweißkörper ist (Gottschalk³¹⁾).

Bezüglich anderweitiger pathologischer Bedeutung der einzelnen Eiweißfraktionen des Serums liegen nur Angaben in der Hinsicht vor, daß einzelne Schutzstoffe an gewisse Fraktionen gekettet erscheinen; es zeigen sich hierbei aber bei verschiedenen Tieren Differenzen, welche nur der Spezies entsprechen.

Das Mißverhältnis zwischen den überaus zahlreichen Untersuchungen betreffs der Eiweißfraktionen und den bisher geringen Ergebnissen für die Pathologie ist wohl darauf zurückzuführen, daß die heutige mangelhafte Methodik selbst bei guter Handhabung nur die allergrößten Fraktionen von einander differenziert, kleinere Fraktionen, wie sie sich durch die verschiedenen Koagulationspunkte verraten, vernachlässigt und den inneren chemischen Aufbau der einzelnen Eiweißfraktionen, Zahl und Art der chemischen Gruppen ganz unberücksichtigt läßt. Gerade die relativ große Gleichmäßigkeit im Eiweißgehalte des Blutes bei den verschiedensten pathologischen Zuständen hat dazu geführt, in den Abbauprodukten derselben pathologisch verwertbare Differenzen zu erwarten. Die Leichtigkeit der N-Bestimmung nach Kjeldahl hat vor allem die Menge des N in nicht koagulabler Form in den Vordergrund des Interesses gestellt.

Nicht koagulable N-haltige Substanzen (Rest-N).

Die Menge des im normalen Serum in nicht koagulabler Form vorhandenen Stickstoffes beträgt 0,02—0,05 g %.

Für das Serum bei Krankheiten existieren eine Reihe von Angaben.

- Bei Chlorose (Limbeck¹⁶)) 0,022—0,034 g %
- „ Pseudoleukämie (Noorden³²)) 0,021 g %
- „ Leukämie (Noorden) 0,050 gr. (Jaksch³³)) 0,064 g %
- „ Bantischer Krankheit (Noorden) 0,027 g %
- „ Anämischer Hg-Vergiftung (Umber³⁴)) 0,138 g %
- „ perniziöser Anämie (Landau³⁵)) 0,173 g %

Besonders hohe Werte wurden bei Nephritis insbesondere bei Retentionserscheinungen gefunden, bei Nephritis 0,08—0,1 %; bei chronischer Urämie (Rzentkowski³⁶)) 0,33 %. Doch steht die Höhe des Rest N nicht in direktem Zusammenhang mit der Urämie. So finden sich auch bei Pneumonie Zahlen von 0,12—0,2 % und bei akuter Urämie oft ganz normale Zahlen. Der höchste Wert ist bei einem Falle von Pfortader-Thrombose angegeben (Joachim³⁷)), wo er 42 % des Gesamt-N betrug. Es hat demnach die Menge des „Rest N“ nur die Bedeutung eines Maßstabes der Retention von Abbauprodukten.

Nebst der Bestimmung der Gesamtmenge des „Rest N“ hat man auch Qualität und Quantität der einzelnen Bestandteile desselben in ihrer pathologischen Bedeutung untersucht.

Die Untersuchungen erstreckten sich nach zwei Richtungen: 1. auf Eiweißabbauprodukte, wie sie bei der Verdauung entstehen, 2. auf N-haltige Harnbestandteile.

Verdauungsprodukte.

Von Verdauungsprodukten ist lediglich Brückesches Pepton (Deutero-Albumose) und zwar zuerst von E. Ludwig³⁸) später von Freund und Obermayer³⁹) im Leichenblut von Leukämie gefunden worden. Jaksch⁴⁰) hat den gleichen Befund auch im frischen Blut bei einigen Leukämiefällen erhoben, während Erben⁴¹) im sterilem Blut von Leukämie Albumosen vermißte.

Weiter wurden Albumosen bei Schrumpfniere und bei perniziöser Anämie von Schum⁴²) gefunden und bei Sarkomen von Freund⁴³), sowie der den Albumosen nahestehende Bence-Jonessche Eiweißkörper von Ellinger⁴⁴) in einem Falle von multiplem Myelom. Die geringe Zahl von Krankheiten, deren Blut auf Albumosen untersucht wurde, läßt keinen Schluß darüber zu, ob dieser Befund nicht ein viel verbreiteter ist.

Für Leukämie hat Erben⁴⁵) einen Fermentvorgang als Ursache des Albumosengehaltes angenommen. Keinesfalls ist der Verdauungsvorgang als Ursache der Albumosenanhäufung anzusehen. Denn gerade bei Hungertieren haben Embden und Knoop⁴⁶) sowie Mancini⁴⁷) Albumosen gefunden, und nach Hohlweg und Mayer sind im Verdauungsblut nur die durch Tannin nicht fällbaren Anteile der N-haltigen Substanzen reichlich vermehrt.

N-haltige Harnbestandteile.

Harnstoff bildet den Hauptanteil des sogenannten Rest- oder Retentionsstickstoffes, normalerweise 77 %—79 % desselben (Hohlweg-Mayer⁴⁸)).

Während normal bis 0,06 ‰ im Blute gefunden wurden, sind in pathologischen Fällen (Retention) bis zu 0,1 ‰ gefunden worden (Jaksch⁴⁹). Besonders deutlich drückt sich die Zunahme bei Nephritiden im urämischen Stadium aus.

So beobachteten Widal und Ronchère⁵⁰) Fälle von

$$\begin{aligned} 0,31 \text{ g} &= 72 \text{ ‰} \\ 0,41 \text{ g} &= 88,4 \text{ ‰} \\ 0,43 \text{ g} &= 96,1 \text{ ‰} \end{aligned}$$

der nicht koagulierbaren N-haltigen Substanzen vor dem Tode.

Ein sehr reges Studium ist dem Nachweis der Harnsäure im Blute entgegengebracht worden. Normal findet man Spuren von Harnsäure, die quantitativ nicht bestimmbar sind. Ernährungsverhältnisse (Überfütterung mit Fleisch, Thymus, Nuklein) erzeugen Vermehrung des Harnsäuregehaltes. So fand Bloch⁵¹) 0,003 g ‰ Harnsäure nach Einführung von Purin-substanzen, während der Befund bei purinfreier Diät negativ war. Weintraud⁵²) fand bei Thymuszufuhr 0,005 ‰ g Harnsäure neben 0,009 ‰ g Xanthinbasen.

Eine Reihe von Erkrankungen zeigen Harnsäurevermehrung. So findet man Vermehrung bei Leukämie (0,09 ‰ Klemperer⁵³) und 0,022 ‰ Magnus-Levy⁵⁴) und Nephritiden mit Retention 0,03—0,07 ‰ (Klemperer, Widal und Ronchère) bei Polyglobulie mit Milztumor fast 0,002 g (Weintraud⁵⁵). Die höchsten Werte fand Klemperer⁵⁶) bei Uramie (0,106 ‰), was um so interessanter ist, als bei einem Fall von Hg-Vergiftung mit Anurie ohne Uramie F. Umber⁵⁶) 0,005 ‰ fand. Stete Erhöhung findet sich endlich bei Gicht, wo von Klemperer⁵⁷) 0,067, 0,09, 0,088 g, von Magnus Levy⁵⁸) 0,030—0,080 g Harnsäure in 1000 cm³ Blut gefunden worden sind. Garrod⁵⁹) hatte als erster mit der Fadenprobe 25—175 mg in 1000 cm³ angegeben. Schwankungen vor und in dem Anfall sind von Magnus Levy nicht gefunden worden.

Die Menge erklärt das Ausfallen der Harnsäure in den Tophis nicht. Auch die etwa verringerte Alkalinität des Serums bietet keine Erklärung für das schlechte Ausscheidungsvermögen des gichtischen Organismus für Harnsäure; selbst mit CO₂ angesäuertes normales Serum vermag nach Taylor⁶⁰) 35—40 mal mehr Harnsäure zu lösen als Wasser. Neutrale Globulinlösung nimmt nur 5 mal mehr Harnsäure auf als Wasser, daher die Bindung nicht auf Eiweiß bezogen werden kann. Dabei zeigt sich, daß die Leitfähigkeit des Serums durch die Aufnahme von Harnsäure nicht geändert ist, die Harnsäure also wohl als komplexe Molekularverbindung existiert (Taylor⁶⁰). Die Annahme Minkowskis⁶¹), daß es sich um eine Harnsäure-Nukleinverbindung handle, hat sich durch einen tatsächlichen Nachweis einer solchen Verbindung im Blute nicht begründen lassen, dagegen ist von His⁶²) darauf hingewiesen worden, daß, während aus Harnsäurelösungen durch ein Rotationsverfahren fast alle Harnsäure abscheidbar ist, aus Blutserum nach Nukleinfütterung nur etwa die Hälfte gewonnen werden kann, also doch normal ein besonderes Lösungsvermögen existieren dürfte.

Das Problem der Gicht erscheint auch durch den Nachweis eines anormalen Lösungsverhältnisses nicht gelöst, denn das Vorhandensein eines solchen die Retention mit sich bringenden anormalen Lösungsverhältnisses würde ja nur begreiflich machen, daß überall im Organismus Harnsäure zur

Ablagerung kommt. Daß sie aber nur an manchen Stellen zur Ablagerung kommt, ist das Charakteristische der Gicht, und die Feststellung dieser Momente, die lokaler Natur sein müssen, ist das Wünschenswerte für die Erklärung des gichtischen Prozesses. Xanthinbasen sind bei Leukämie von Salomon⁶³⁾, v. Jaksch⁶⁴⁾ und Magnus Levy⁵⁴⁾ gefunden worden. Salomon und Magnus Levy geben an, hauptsächlich Hypoxanthin, dagegen Xanthin nur in Spuren gefunden zu haben.

Bezüglich des Ammoniakgehaltes liegen eine Reihe von Angaben vor, daß bei Retentionserscheinungen der Gehalt steige. Nach Winterberg⁶⁵⁾ von ca. 1 mg ‰ normal zu ca. 2 mg ‰ bei Urämie, nach Strauß⁶⁶⁾ bis zu 5 mg ‰, nach Widal und Ronchère⁵⁰⁾ von 2,7 mg ‰ der Norm bis 3—4 mg ‰ steigend.

Charcot-Leydensche Kristalle sind im Blute nur bei Leukämie gefunden (Noorden⁶⁷⁾). Proteinsäuren sind im Blutserum des Pferdes in der Menge von 0,025 g ‰ nachgewiesen worden. Bezüglich Aminosäuregehalt mangeln verlässliche Untersuchungsmethoden (Browinski⁶⁸⁾).

Spezifische Organ-Substanzen.

Bilirubin, das von Sandé⁶⁹⁾ zu 2 g im Liter Rinderserum gefunden wurde, ist nach Gilbert und M. Herscher⁷⁰⁾ bei Leberhypertrophie auf ca. 0,08 ‰, gesteigert, während sich bei Myocarditis 0,1 ‰ und bei Herzkachexie 0,33 g ‰ fanden.

Urobilin ist nach Biffi⁷¹⁾ in jedem Leichenblut zu finden; es fehlt aber bei gewaltsam Verstorbenen.

Das im Blute von Beri-Beri-Kranken von Mott und Halliburton⁷²⁾ gefundene Cholin ist nicht als freies Cholin enthalten, sondern wahrscheinlich als Lezithin (Claude und Blanchetière⁷³⁾, Webster⁷⁴⁾, Mott⁷⁵⁾).

Nachdem schon Battelli⁷⁶⁾ 1902 im Hundeserum die blutdrucksteigernde Wirkung desselben auf einen Adrenalingehalt von 1 200 000—1/100 000 zurückgeführt hatte, wurde von Wiesel und Schur⁷⁷⁾ auch bei Nephritisserum diese Annahme auf Grund der positiven Ehrmannschen Reaktion (Erweiterung der Froschpupille) gemacht.

E. Miesowicz und Mering⁷⁸⁾ haben bei 22 von 29 Fällen an Nierenkrankheiten und in allen Fällen von Arteriosklerose mit Blutdruckerhöhung (150—220 mm Hg) die Beobachtung bestätigt.

N-freie Substanzen.

A. Kohlehydrate.

Von den Kohlehydraten des normalen Blutes, die zum größten Teile als Traubenzucker, zu einem geringen Teil als tierisches Gummi und in Spuren als Glykogen vorhanden sind, ist in pathologischen Fällen fast nur eine Vermehrung des Zuckers bekannt; lediglich ermüdende Arbeit setzt auf 0,09 ‰—0,05 ‰ herab (Weinland⁷⁹⁾), und nach Phloridzininjektion findet sich trotz Glykosurie Verminderung des Blutzuckergehaltes (v. Mering⁸⁰⁾).

Der Blutzuckergehalt kann durch die verschiedensten experimentellen Eingriffe erhöht werden:

Leichte Äthernarkose. Chloroformierung, Unterbindung großer Gefäße sind aber ohne Wirkung (Ulrich Rose⁸¹⁾, Garnier und Lambert⁸²⁾). Aderlaß erhöht ein

wenig. Eröffnung der Bauchhöhle steigert den Zuckergehalt bis 0,29 ‰. Unterbindung des Nierenstiels oder der Nierenvenen, sowie Exstirpation der Nieren steigert bis 0,36 ‰. Die Hyperglykämie klingt nach einigen Stunden ab.

Zwei Arten des experimentellen Diabetes haben besondere Bedeutung gewonnen:

1. Die Pique nach Claude-Bernard, bei der nach Bock und Hoffmann⁸³⁾ Hyperglykämie besteht (0,1 ‰—0,25 ‰).

2. Der Pankreasdiabetes nach Domenici⁸⁴⁾ und Mering und Minkowski⁸⁵⁾, wo der Zuckergehalt schon $\frac{1}{2}$ Stunde nach Exstirpation auf 2—5 ‰ gesteigert ist, aber nach der Sektion des Rückenmarks nicht steigt (Lépine⁸⁶⁾).

Vermehrung des Blutzuckergehaltes ist auch nach Einwirkung einer Reihe von Substanzen nachgewiesen worden. Jacoby⁸⁷⁾ hat gefunden, daß die zur Koffeingruppe gehörigen Substanzen Koffein, sulfuric., Koffein, Theobromin) beim Kaninchen nebst Diurese auch Zuckerausscheidung erzeugen. Bei Diuretineinverleibung 0,7—1,0 g läßt sich der Zuckergehalt des Blutes auf 0,2—0,3 ‰ steigern (Richter⁸⁸⁾, Ulrich Rose⁸⁹⁾). Bei Injektion von Adrenalin (1—2 mg pro kg Tier in 1 ‰ Lösung in die Vena meseraica) erfolgt Vermehrung des Blutzuckers auf 1,85—2,7 ‰. Auch nach Injektion von Kokain findet sich Steigerung des Zuckergehaltes (0,1—0,2 ‰) (Doyon-Morel und Kareff⁹⁰⁾). Bei Chromsäurediabetes (Koßa⁹¹⁾) besteht keine Hyperglykämie.

Was Erkrankungszustände betrifft, so steigt der normale Zuckergehalt von ca. 0,08 ‰ bei Diabetes mellitus bis zu 0,8 ‰ und beträgt bei den mittelstarken Fällen ca. 0,3 ‰. Hunger verringert die Glykosurie, dennoch beträgt auch im Hunger der Zuckergehalt 0,31 ‰. Außer bei den mit Glykosurie verbundenen Erkrankungen findet sich Erhöhung des Zuckergehaltes des Blutes auch bei Karzinomerkrankungen (Freund⁹²⁾). Der Befund ist von Trinkler⁹³⁾ an einem Material von 120 Fällen bestätigt worden.

Der Zuckergehalt bei den verschiedenen Krankheiten schwankt zwischen 0,06—0,09 ‰, während er bei Karzinom stets über 0,18 ‰ betrug. Der maximale Gehalt, den Trinkler bei Karzinom gefunden hat, betrug über 0,3 ‰. Auch bei diesem Falle fand sich keine Glykosurie, ein Hinweis mehr, daß die Hyperglykämie bei Karzinom andere Ursachen haben muß als bei Diabetes. Auch bei Vögeln ist Hyperglykämie ohne Diabetes beobachtet (Kanski⁹⁴⁾).

Untersuchungen, die darauf abzielten, in der Bindungsform des Zuckers die Ursache seiner Vermehrung zu finden, haben bisher zu keinem Resultat geführt (siehe Hammarstens Lehrbuch). In einem Falle von Diabetes (Pavy und Sion⁹⁵⁾) wurde Isomaltose nachgewiesen. Von Pickardt⁹⁶⁾, Lépine und Boulud⁹⁷⁾ ist eine der Lävulose analoge Substanz sowie Pentosen, Maltose und auch Sacharose bei mit Fleischkost oder bei Inanition erhaltenen Tieren nachgewiesen. Im Blute Tuberkulöser ist von E. Freund⁹⁸⁾ Zellulose nachgewiesen worden.

B. Organische Säuren, Aceton.

Milchsäure ist von A. ten Doenschate⁹⁹⁾ bei Leberinsuffizienz, Vergiftungen und Sauerstoffmangel vermehrt gefunden worden, bei Eklampsie bis zu 0,114 ‰. Nach Vergiftungen mit CO steigt nach Saito und Katsuyama¹⁰⁰⁾ der Milchsäuregehalt von 0,269 ‰ auf 1,2 ‰. Bei Gänsen

führt Entleberung (Minkowski¹⁰¹) zur Vermehrung der Milchsäure im Blute. Dieser experimentelle Nachweis Minkowskis beansprucht besondere Bedeutung, weil er den fehlerhaften Stoffwechsel-Vorstellungen, daß die Anhäufung der Milchsäure das Zeugnis einer mangelhaften Oxydation sei, den Boden entzieht; allerdings gehört die Oxydation der sogenannten Pflanzensäuren zu den primitivsten chemischen Vorgängen des Organismus, aber die Größe dieser Oxydationsfähigkeit hängt nur in letzter Linie vom Sauerstoffmangel ab, in erster Linie von der Tätigkeit bestimmter Zellkomplexe. Ein weiterer Faktor für die Oxydationsfähigkeit liegt in der chemischen Struktur der Säure; wie für den Chemiker, so gibt es auch für den Organismus leicht und schwer oxydierbare Säuren, freilich sind dies nicht die gleichen; so ist z. B. die so leicht oxydable Oxalsäure im Organismus kaum oxydierbar. Ein dritter Faktor liegt in der Verbindung, die die Säure eingeht, die ihr ebenso gewisse Zellgebiete eröffnen wie verschließen kann. Diese Verhältnisse machen es begreiflich, daß Säuren sowie nahestehende Substanzen, die als Ursache der Säureintoxikationen angesehen werden, im Blute in solchen Fällen in relativ geringen Mengen schon Ansäuerung hervorrufen. So sind bei fieberhaftem Diabetes, Leukämie und gelber Leberatrophie von Jaksch¹⁰²) niedere flüchtige Fettsäuren, Acetessigsäure, Aceton nur in Spuren gefunden und als maximaler Wert für Oxybuttersäure bei Diabetes-Coma 220 mg ‰ angegeben (Noorden¹⁰³)).

Fette, Lecithin, Cholesterin.

Das klare gelbe Serum hungernder, normaler Menschen wird 3—5 Stunden nach Aufnahme von 100 g Fett trübe von Gehalt an Fett in feinsten staubförmiger Verteilung, zeigt nach 6 Stunden das Maximum der Trübung und wird nach 10 Stunden wieder klar.

Bei Magendarmkranken, fiebernden und bei alten Leuten ist dieser Prozeß abgeschwächt oder verlangsamt (A. Neumann¹⁰⁴)).

Der normale Gehalt wird von einer Reihe von Autoren mit nahezu 1 ‰ angegeben. So gibt

Boeninger¹⁰⁵) 0,75—0,85 ‰
und Rumpf¹⁰⁶) 0,7 —0,9 „ an.

Demgegenüber erscheinen bei Coma diabet. (Zandy¹⁰⁷)) 6,4 ‰, 4—6 ‰ (Noorden), 15 ‰ (Stadelmann¹⁰⁸)), 18 ‰ (B. Fischer¹⁰⁹)) weit höhere Zahlen, und das Serum erscheint stets milchig, trübe, und scheidet beim Stehen eine gelbe weiße rahmige Schicht an der Oberfläche ab: Lipämie (Cohnstein und Michaelis¹¹⁰), Schwarz¹¹¹)).

Weit geringere Vermehrungen sind angegeben bei chronischer Unterernährung, Karzinom. Anämien usw. (Boeninger 1,4 ‰) und bei Chlorose, wo Capaldi¹¹²), der mit seiner Methode normal nur 0,17 ‰ fand, Steigerung bis zu 0,29 ‰ angibt, und bei Leukämie (Freund und Obermayer¹¹³), Rumpf¹¹⁴) und Erben¹¹⁵)) sowie Phloridzin und Phosphorvergiftung (Lattes¹¹⁷)). Fettsucht zeigt keine Änderung des Fettgehaltes des Blutes (Noorden¹¹⁶)). Chloroformnarkose keine Zunahme des Petrolätherextraktes (Lattes).

Die Zusammensetzung des Fettes bei Coma ergab nach Jodzähl, Verseifungszahl, Schmelzpunkt Ähnlichkeit mit Chylusfett (Neißer und Derlin¹¹⁸)).

Klemperer und Umber¹¹⁹⁾ fanden zum großen Teil Cholesterin und Lezithin mehr vermehrt als Fett.

Fischer¹²⁰⁾ fand 2,6 % Cholesterin im Ätherextrakt. E. P. Wilson und Williams¹²¹⁾ fanden im Ätheralkoholextrakt:

18,9 % freie Fettsäuren,
60,9 „ gebundene Fettsäuren (als Ölsäure berechnet),
18,1 „ Cholesterin.

Die Fettsäuren waren gesättigt (Jodzahl 27).

A. Javal¹²²⁾ fand bei Coma 21 % im Ätherextrakt als Lezithin.

Kranich¹²³⁾ fand in der Norm:

0,05 % Fett,
0,04 „ Cholesterin,
0,2 „ Fettsäuren im Alkoholextrakt.

C. Frugoni und Marchetti¹²⁴⁾ fanden auf 100 g Ätherextrakt:

94,17 % Fett
3,43 „ Cholesterin.
1,89 „ Lezithin.

Lezithin und Cholesterin ist erhöht bei perniziöser Anämie und Leukämie (Erben⁴¹⁾, Freund und Obermayer¹²⁵⁾) sowie pankreaslosen Hunden (Seo Y¹²⁵⁾).

Glyzerin ist von Nicloux¹²⁶⁾ als normaler Blutbestandteil mit einem Gehalt von 1,9 mg aufgefunden worden. Der Gehalt ist unabhängig von Hunger- und Fettnahrung und nimmt nach Doyon und Morel¹²⁷⁾ bei aseptischer Digestion von Blut nicht zu.

Fermente.

Was die analytische Prüfung der Zusammensetzung des pathologischen Blutes nicht brachte, nämlich die Erklärung des jeweiligen pathologischen Zustandes, das suchte man endlich in der Prüfung der Funktionen des Blutes zu finden, die in der Form von Fermentwirkungen schon lange bekannt sind.

A. Amylase.

Schon durch Claude-Bernard ist bekannt, daß das Blut ein diastatisches Vermögen besitzt, d. h. aus Stärke und Glykogen Zucker bilden kann. Während Tiegel und Ploß¹²⁸⁾ die roten Blutkörperchen als Quelle des Fermentes ansahen, wies Bial¹²⁹⁾ die diastatische Eigenschaft des Blutserums nach. Als Quelle der Amylase ist wohl das Pankreas anzusehen.

Es fanden Lépine und Barral¹³⁰⁾, daß die sacharifizierende Wirkung des Blutes nach Unterbindung des Ductus Wirsungianus und der Durchschneidung der Pankreasnerven zunehme, und von Nobécourt und Levin¹³¹⁾ ist angegeben, daß Anti-pankreasserum die Wirkung der Amylase bedeutend herabsetze. 2 cm³ normales Serum mit 50 cm³ sterilem 1 prozent. Stärkekleister und 1 cm³ 10 prozent. Thymollösung durch 24 Stunden bei 37° C. belassen, bilden 0,10—0,23 % Zucker (A. Achard und Clerc¹³²⁾).

Unter pathologischen Verhältnissen zeigen sich starke Änderungen der Amylasewirkung. Cavazzani¹³³⁾ zeigte die starke Empfindlichkeit der Amylasewirkung gegenüber selbst geringen Änderungen der Alkaleszenz und der Temperatur.

Das Optimum liegt zwischen 30—38°, bei 40° läßt die Wirksamkeit bedeutend nach, und die Autoren nehmen an, daß damit die Wärmeregulierung des Körpers gegeben sei. Doch besteht diesbezüglich die Unklarheit, daß Castellino¹³⁴⁾ fand, daß die Schwere der Erkrankung mit einer Steigerung des diastatischen Vermögens ver-

bunden sei; während Nobécourt und Levin, Achard und Clerc bei schweren Erkrankungen (Diabetes, Tuberkulose, Carcinoma ventriculi) Herabsetzung auf 0,13—0,17 % Zuckerbildung fanden.

Gering ist die Beziehung der Amylase zum Kohlehydratstoffwechsel. Bei stillenden Frauen ist die Amylolyse des Serums größer als die des Harnes und diese größer als die der Milch (Nobécourt und Levin); bei Phloridzindiabetes ist sie vermehrt (Lépine und Barral). Dagegen ist die Amylase für die Pathogenese des Diabetes bedeutungslos (Loewy¹³⁵).

B. Oxydase, Koagulase, Katalase.

Die mit so großen Erwartungen angestellten Untersuchungen über die Oxydasen des Serums haben für die pathologischen Auffassungen nichts gebracht. Ebenso wenig die Untersuchungen über das koagulierende Ferment (labend und labhemmend).

Katalasewirkung, also das Vermögen, Wasserstoffsuperoxyd zu zersetzen, sollen bei Fieber und Eiterung herabgesetzt sein (Silbergleit und Mosse¹³⁶).

Glykolytisches, tryptisches und antitryptisches Ferment.

Bezüglich des von Lépine angenommenen glykolytischen Fermentes hat sich eine pathologische Bedeutung nicht nachweisen lassen.

Von Delezenne und Pozerski¹³⁷) ist beobachtet worden, daß das anti-tryptische Vermögen des Serums durch Chloroform gehemmt werde, während das proteolytische nicht geschädigt werde. Von Bittorf¹³⁸) ist auf die Vermehrung eines antitryptischen Vermögens bei Pneumonie vor der Krise aufmerksam gemacht worden.

Die tryptische Wirkung eines Tropfens Eiters wird vor der Krise durch 5 Serutropfen gehemmt, nach der Krise erst durch 30—50. Ein ähnliches Verhalten wurde bei 15 Pneumonien durch Ascoli und Bezzola¹³⁹) beobachtet. Antipankreasserum wirkt bedeutend tryptischer als normales Serum. Bei vielen „konsumierenden“ Krankheiten, insbesondere stark bei Karzinom, ist der Anti-tryptingehalt des Blutes vermehrt gefunden worden (Bergmann und Meyer¹⁴⁰)), ohne daß bei den Nachprüfungen eine diagnostische Verwendung dieses Befundes sich hätte feststellen lassen.

Lipase.

Von Cohnstein und Michaelis¹⁴¹) und Henriot¹⁴²) ist beobachtet worden, daß ein Teil von Fett, das Blut zugesetzt wurde, verschwindet; als Quelle dieses Fett-Zerstörungsvermögens nahm Henriot Lipase an.

Nach Garnier¹⁴³) entspricht die Lipasewirkung normalen Blutserums 12—15 Tropfen $\frac{1}{10}$ Na. carb., sie geht durch Erhitzen auf 55° C. zugrunde, kann aber durch frisches Serum regeneriert werden, bei schweren Erkrankungen erscheint die Lipase stark herabgesetzt bis 2,5, bei akuten Krankheiten gibt Herabgehen bis 4 Tropfen noch keine schlechte Prognose, Hebung aber gute Prognose. Nervöse Leiden sowie Fieber sind ohne Einfluß. Nach Clerc (normale Zahlen 16—18) geben Zahlen unter 10 schlechte Prognose. Nach Comessatti¹⁴⁴) ist die Lipolyse bei Phosphorvergiftung gelähmt, nach Melis-Schirrer¹⁴⁵) findet sich Hypolipase in allen Fällen von Lymphdrüsen-erkrankung.

Während Doyon und A. Morel¹⁴⁶) bezüglich der Lipase hervorgehoben haben, daß bei 72stündiger Konservierung bei 37° die Ölsäure von 2,1 $\frac{0}{10}$

—0,8 % abgenommen hat, hat sich hierbei keine Olein zerlegende Lipase auffinden lassen. Nach Schimoff-Simanowski¹⁴⁷⁾ wird auch Lezithin von Lipase nicht angegriffen.

Mansfeld¹⁴⁸⁾ hat endlich nach den Spaltungsprodukten des Fettes nachgesehen, aber keine finden können; dagegen hat er bei peptischer Verdauung des Serums nach dem Vorgange Liebermanns die verschwundene Fettmenge wieder gefunden, so daß statt der spaltenden Lipasewirkung nur eine Bindung des Fettes an Eiweiß anzunehmen ist.

Oxydase.

Von Klemperer¹⁴⁹⁾ wurde die Zersetzung von 15—64 % von Oxalsäure beobachtet, die in Form des Natronsalzes Aderlaßblut beigemischt war.

Urease.

Derselbe Autor fand auch, daß dem Blut zugesetztes harnsaures Natron in Harnstoff und Oxalsäure zerlegt werde.

Aschenbestandteile.

Bezüglich des Gehaltes des Blutes an anorganischen Substanzen in pathologischen Fällen existieren relativ geringe Beobachtungen.

Die Untersuchungen beziehen sich auf Cholera, Nephritis, Pneumonie, Leukämie, Osteomalacie, Diabetes, Chlorose, Karzinom, perniziöse Anämie.

Die beobachteten Differenzen sind auffallend gering, wie dies in Übereinstimmung ist mit der Konstanz, die der Aschengehalt des Blutes gegenüber den physiologischen Schwankungen der Norm bewahrt. Die Differenzen im Gesamtschengehalt traten am leichtesten bei der Bestimmung der Gefrierpunktsbestimmung des Blutes zutage.

Die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes, die zuerst von Dreser¹⁵⁰⁾ mit 0,50° bestimmt wurde, schwankt unter normalen Verhältnissen selbst bei einem Individuum (J. Bousquet¹⁵¹⁾) zwischen 0,55 und 0,37°. Bei Typhus, Polyarthritis, Tuberkulose wurden (zuerst von Kovacs¹⁵²⁾) Verringerung, bei Pneumonie und Malaria Erhöhung angegeben. Bei Diabetes ist der Gefrierpunkt nicht wesentlich geändert. Die höchsten Zahlen finden sich bei Retentionserscheinungen.

So fand Korányi¹⁵³⁾ bei:

Insuffizienz der Nieren	0,64—0,68° C.
Eklampsie	0,60—0,62° „
Apoplexie	0,76—0,78° „

während 2 Tage vorher noch 0,59 beobachtet war.

In bezug auf die Veränderungen in den einzelnen Salzen finden sich die hauptsächlichsten Änderungen in den Alkalien, Erdalkalien und im Eisen, entsprechend der betreffenden Verwässerung, Knocheneinschmelzung oder Hämoglobinverarmung.

Bezüglich des Chlorgehaltes hat das Pneumonieblut das meiste Interesse erregt, und es hat sich in mehr oder minder deutlicher Weise Verminderung des Chlors ergeben (Jarisch¹⁵⁴⁾). Dagegen hat sich bei Anämie (Moraczewski¹⁵⁵⁾, Monari und Pleßi¹⁵⁶⁾) sowie bei Vergiftungen mit Blei, Uran und Quecksilber (auch bei Schmierkuren) Vermehrung des Chlors gezeigt.

Die Phosphate sind bei Leukämie bedeutend vermehrt (und zwar in Verbindung mit Natron) gefunden worden (Obermayer und Freund). Bei Tuberkulose findet sich nach den Analysen von Freund sowie von Moraczewski eine Abnahme der Phosphate.

Hunger und Phosphorvergiftung bringen Verarmung an Alkalien mit sich (Botazzi und Capelli¹⁵⁷). Bei Leukocythämie ist von denselben Autoren Vermehrung des Kaliums und Verminderung des Natriums angegeben. Eine gleiche Änderung ist bei Tuberkulose zu beobachten (Freund¹⁵⁸).

Auffallend dürftig sind die Angaben über die Erdalkalien. Bei Chlorose hat Erben Kalk und Magnesia vermindert gefunden. Bei Osteomalacie findet sich Kalkverminderung (Kobler¹⁵⁹), bei Pneumonie relative Kalkerhöhung (Jarisch).

Eine wichtige Aufgabe der Kalksalze geht aus einem Versuch von Allers und Bondi¹⁶⁰) hervor. Bei Einführung von $\frac{1}{10}$ des Körpergewichtes an $\frac{1}{4}$ Normalsäure in 2 Portionen mit 12 Stunden Intervall zeigt sich 5 Stunden nachher der Kalkgehalt des Blutes um fast 100 % erhöht, während die Gesamtbasen nur um 11 % erhöht sind.

Die Angaben über den Eisengehalt des Blutes beziehen sich hauptsächlich auf anämische Erkrankungen. Es hat sich dabei herausgestellt, daß der Eisengehalt keineswegs dem Hämoglobingehalt oder der Färbekraft des Blutes parallel geht. Trotz gleicher anämischer Erscheinungen ist bei Chlorose Eisen vermindert, bei Tuberkulose aber nicht (Biernacki¹⁷), bei Pellagra Eisen vermehrt und oft doppelt so reichlich, als dem Hämoglobingehalt entspricht (Monari und Pleßi¹¹), Lucatello¹⁶¹). Bei letzterer Erkrankung wird dies auf Störung der eisenausscheidenden Tätigkeit der Leber zurückgeführt.

Die Differenz zwischen Färbekraft und Eisengehalt ist nicht nur von Stintzing und Gumprecht¹⁵) sowie von Rosin und Jellinek¹⁶²) nachgewiesen, sondern es ist in solchen Fällen auch im Serum Eisen nachgewiesen worden, und zwar in einem Serum von schwerer Anämie von Jolles¹⁶³), im Serum von perniziöser Anämie von Erben¹⁶⁴). Die Erklärung dafür liegt wohl in dem Vorhandensein eines eigenen eisenhaltigen Blutfarbstoffes, des Hämatinogens (Freund¹⁶⁵), das zum Unterschiede von Hämoglobin eine Eisennukleinverbindung darstellt und von Seiller¹⁶⁶) bei Chlorosen in der Menge von 0,02 % Eisengehalt gefunden worden ist. In einem Falle von Polycythaemia rubra fand Glikin¹⁶⁷) 6 % des auf das Doppelte vermehrten Eisengehaltes im Fette des Blutes (Lipoid-Eisen).

Literatur.

- 1) **Becquerel u. Rodier**, Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes im ges. u. krank. Zustande. Erlangen 1845. **LXV**.
- 2) **Hammerschlag**, Zeitschr. f. klin. Med. **XX**; Wiener klin. Wochenschr. 1890.
- 3) **Schmaltz**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **CXLV**.
- 4) **Lloyd Jones**, Journal of Phys. **VIII**, 1.
- 5) **Grawitz**, Zeitschr. f. klin. Med. **XXI—XXII**.
- 6) **Schlesinger**, Virchows Arch. **CXXX**, 145—183.
- 7) **C. Schmidt**, Zur Charakt. d. epid. Cholera. Leipzig 1850.
- 8) **Tappeiner**, Zentralbl. f. med. Wiss. 1881.
- 9) **Baraduc**, Union med. 1863.
- 10) **Heß**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. **LXXIX**.

- 11) **Moneri u. Pleßi**, La rif. med. 1902. VIII.
- 12) **Rzentkowski**, Zeitschr. f. diätet. u. phys. Ther. VII, 149—157.
- 13) **S. Groß**, Wiener klin. Wochenschr. 1899. XII.
- 14) **Lyonet**, Charité. Paris 1892.
- 15) **Stintzing u. Gumprecht**, Arch. f. klin. Med. LIII.
- 16) **Limbeck**, Grundr. d. klin. Path. d. Blutes. Jena 1896.
- 17) **Biernacki**, Arch. f. klin. Med. XXIV.
- 18) **Magnus Levy**, Arch. f. exp. Path. u. Ther. XLII, S. 149—237.
- 19) **A. Landau**, Jahresb. f. Th. Ch. 1908.
- 20) **V. Greco**, Rif. med. 1896.
- 21) **Fodor**, Centralbl. f. Bakt. 1895. CCXXV.
- 22) **G. Riegler**, Jahresb. f. Th. Ch. 1901.
- 23) **H. J. Hamburger**, Arch. f. Anat. u. Phys. 1898. 1—30.
- 24) **Salkowski**, Centralbl. f. med. Wiss. 1898. Siehe auch **Kraus**, Festschrift. Graz 1898. **Spiro u. Pemsel**, Zeitschr. f. phys. Chemie 1898. — **Sáláskin u. Peykin** Zeitschr. f. phys. Chemie 1904.
- 25) **Labbe**, C. r. CXXXVII, 384—385.
- 26) **Brandenburg**, Zeitschr. f. klin. Med. XXXV, 157—200.
- 27) **Rzentkowski**, Arch. f. exp. Pharm. u. Path. LII, S. 271—288.
- 28) **Burckhardt**, Arch. f. exp. Path. XVI.
- 29) **Freund**, Wiener klin. Rundschau 1895.
- 30) **Seng**, Zeitschr. f. Hyg. XXXI.
- 31) **Gottschalk**, Deutsche med. Wochenschr. 1893.
- 32) **Noorden**, Pathologie des Stoffwechsels.
- 33) **Jaksch**, Zeitschr. f. klin. Med. XIII.
- 34) **Umber**, Charité-Annal. 1903. XXVII.
- 35) **Landau**, Deutsch. Arch. klin. Med. LXXVIII.
- 36) **Rzentkowski**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXXII.
- 37) **Joachim**, Pfl. Arch. 1893. XCIII.
- 38) **E. Ludwig**, Wiener med. Wochenschr. LXXXI.
- 39) **Freund u. Obermayer**, Zeitschr. f. phys. Chem. XV.
- 40) **Jaksch**, Zeitschr. f. phys. Chem. XVI.
- 41) **Erben**, Zeitschr. f. klin. Med. XL, 3. u. 4.
- 42) **Schum**, Hofm. Beitr. IV, 7.
- 43) **Freund**, Wiener med. Blätter 1885.
- 44) **Ellinger**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. LXII.
- 45) **Erben**, Hofm. Beitr. V.
- 46) **Embden u. Knoop**, Hofm. Beitr. III.
- 47) **Mancini** siehe Noordens Handb. 514.
- 48) **Hohlweg u. Meyer**, Hofm. Beitr. XI.
- 49) **Jaksch**, Intern. Beitr. z. innern Med. 1902.
- 50) **Widal u. Ronchère**, C. r. soc. biol. LX, 6.
- 51) **Bloch**, Deutsches Arch. f. klin. Med. LXXXIII.
- 52) **Weintraud**, Wiener klin. Rundschau 1896.
- 53) **Klemperer**, Deutsche med. Wochenschr. 1895.
- 54) **Magnus Levy**, Virchows Arch. CLII.
- 55) **Weintraud**, Zeitschr. f. klin. Med. LV.
- 56) **Umber**, Charité-Annal. 1903. XXVII, 160.
- 57) **Klemperer**, Zur Path. d. Gicht. Berlin 1896.
- 58) **Magnus Levy**, Zeitschr. f. klin. Med. 1899. XXXVI.
- 59) **Garrod**, Zitiert nach Noorden. Natur u. Behandlung d. Gicht. Würzburg 1861.
- 60) **Taylor**, Journ. of Biol. chem. 1906. I, 177—183.
- 61) **Minkowski**, Kongr. f. innere Med. 1903.
- 62) **His**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900. LXV.
- 63) **Salomon**, Dubois-Reymonds Arch. 1876.
- 64) **Jaksch**, Prager Zeitschr. 1890.
- 65) **Winterberg**, Zeitschr. f. klin. Med. 1898. XXXV.
- 66) **Strauß**, Die chron. Nierenkrankheit. Berlin 1902.
- 67) **Noorden**, Handbuch I, 149.

- 68) **Browinski**, Zeitschr. f. phys. Chem. **LIV**.
- 69) **Sandé**, Zeitsch. f. phys. Ther. 1907.
- 70) **Gilbert u. Herscher**, C. r. 6. **LX**.
- 71) **Biffi**, Fol. haemat. **IV**, 533.
- 72) **Mott u. Halliburton**, Brit. med. Journ. 1899.
- 73) **Claude u. Blanchetière**, Handb. d. phys. et path. gen. **IX**, 57—101.
- 74) **Webster**, Bioch. Jahrb. 1909. **IV**.
- 75) **Mott**, Lancet 1910. S. 179.
- 76) **Batelli**, C. r. **LIV**.
- 77) **Wiesel u. Schur**, Wiener klin. Wochenschr. 1907.
- 78) **E. Miesowicz u. Maciag**, Jahresber. f. Th. C. 1909.
- 79) **Weinland**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1892.
- 80) **v. Mering**, Verhandl. d. V. Kongr. f. innere Med. 1886.
- 81) **Ulrich Rose**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903. **L**, 15—45.
- 82) **Garnier u. Lambert**, Jahresb. f. Th. Ch. 1901.
- 83) **Bock u. Hoffmann**, Berlin 1874.
- 84) **Domenici**, Jahresber. f. Th. Ch. 1889.
- 85) **Mering u. Minkowski**, Centralbl. f. klin. Med. 1889. — **Minkowski**, Berl. klin. Wochenschr. 1890.
- 86) **Lépine**, C. r. **CXXI**.
- 87) **Jacobi**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895. **XXXV**, 210.
- 88) **Richter**, Zeitschr. f. klin. Med. **XLI**.
- 89) **Ulrich Rose**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903. **L**.
- 90) **Doyon, Morel u. Kareff**, C. r. b. **LIX**.
- 91) **Kossa**, Pflügers Arch. 1902. **LXXXVIII**, 627.
- 92) **Freund**, Wiener med. Blätter 1885.
- 93) **Trinkler**, Zentralbl. f. med. Wiss. 1890. **XXVII**.
- 94) **Kanski**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **XXXII**, **XXXIX**.
- 95) **Pavy u. Sion**, Journal of phys. **XVI**.
- 96) **Pickardt**, Zeitschr. f. phys. Chem. 1893. **XVII**. Siehe auch **Heuberg u. Strauß**, Zeitschr. f. phys. Chem. **XXXVI**, 227.
- 97) **Lépine u. Boulud**, Arch. int. phar. et de thérap. 1905. **XV**.
- 98) **E. Freund**, Med. Jahrb. 1886. S. 335—342.
- 99) **A. ten Doenschate**, Zeitschr. f. phy. Chem. **LIV**.
- 100) **Saito u. Katsuyama**, Zeitschr. f. phys. Chem. **XVII**. Siehe auch **Araki**, Zeitschr. f. phys. Chem. **XIX**.
- 101) **Minkowski**, Arch. f. exp. Path. **XXI**.
- 102) **Jaksch**, Zeitschr. f. klin. Med. **XI**.
- 103) **Noorden**, Pathologie d. Stoffwechsels. **II**, 82.
- 104) **A. Neumann**, Wiener klin. Wochenschr. **XX**.
- 105) **Boeninger**, Zeitschr. f. klin. Med. **XLII**.
- 106) **Rumpf**, Virchows Arch. **CLXXIV**.
- 107) **Zandy**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901. **LXX**.
- 108) **Stadelmann**, Deutsche med. Wochenschr. 1902.
- 109) **B. Fischer**, Virchows Arch. **CLXXII**.
- 110) **Cohnstein u. Michaelis**, Pflügers Arch. 1897. **LXV**, 473; 1898. **LXIX**, 76.
- 111) **Schwarz**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. **LXXVI**, 270.
- 112) **Capaldi**, Jahresb. f. Th. Ch. 1904.
- 113) **Freund u. Obermayer**, Zeitschr. f. phys. Chem. 1891. **XV**.
- 114) **Rumpf**, Virchows Arch. 1903. **CLXXIV**, 163.
- 115) **Erben**, Zeitschr. f. klin. Med. **XL**.
- 116) **Noorden**, Path. d. Stoffwechsels. **II**, 204.
- 117) **Lattes**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. **LXVI**, 132.
- 118) **Neißer u. Derlin**, Zeitschr. f. klin. Med. 1901. **LI**.
- 119) **Klemperer u. Ueber**, Zeitschr. f. klin. Med. **LXI**.
- 120) **Fischer**, Virchows Arch. **CLXXII**, **CXCIII**.
- 121) **Wilson u. Williams**, Bioch. Journ. 1907.
- 122) **Javal**, C. r. **LXIV**.
- 123) **Kranich**, Jahresber. f. Th. Ch. 1908.

- 124) C. Frugoni u. Marchetti, Berl. klin. Wochenschr. XLV.
- 125) Seo Y, Arch. f. exp. Path. 1909. LXI, 1.
- 126) Nicloux, C. r. 136. soc. biol. LV. Siehe auch Tangl. C. r. LV. Weiser, Pflügers Archiv.
- 127) Doyon u. Morel, C. r. LV.
- 128) Tiegel u. Ploß, Pflügers Arch. VI.
- 129) Bial, Pflügers Arch. LIII, 150.
- 130) Lépine u. Barral, C. r. 112—113.
- 131) Nobécourt u. Levin, Journ. f. Ther. 1902.
- 132) Achard u. Clerc, C. r. 129. Arch. d. méd. exp. XIX.
- 133) Cavazzani, Arch. p. le sc. med. 1893.
- 134) Castellino, s. Limbeck kl. Path. 1896.
- 135) Loewy, Marburger Sitzungsber. 1905.
- 136) Silbergleit u. Moße, Zeitschr. f. klin. Med. 1904.
- 137) Delezenne u. Pozerski, C. r. VI, 55.
- 138) Bittorf, Deutsches Arch. f. klin. Med. XCI.
- 139) Ascoli u. Bezzola, Jahresb. f. Th. Ch. 1903.
- 140) Bergmann u. Meyer, Berl. klin. Wochenschr. XLV.
- 141) Cohnstein u. Michaelis, Pflügers Arch. (1897) LXIX.
- 142) Henriot, C. r. soc. biol. 1902.
- 143) Garnier, C. r. biol. 1904. — A. Clerc, Jahresb. f. Th. Ch. 1902.
- 144) Comessatti, Clin. med. ital. 1908. XLVI.
- 145) Melis-Schirrer, Clin. med. ital. XLV.
- 146) Doyon u. A. Morel, C. r. LVIII.
- 147) Schimoff Simanowski, Innere Ther. 1900.
- 148) G. Mansfeld, Zeitschr. f. Phys. XXI.
- 149) G. Klemperer, Int. Beitr. z. inner. Med. E. v. Leyden gewidmet.
- 150) Dreser, Exp. Arch. XXIX.
- 151) J. Bousquet, C. r. soc. biol. VI. Siehe auch Koepppe, Medin. Bugarski. Jahresb. f. Th. Ch. XXVIII.
- 152) Kovacs, (Jahresb. f. Th. Ch. XXIX.)
- 153) V. Korányi, Zeitschr. f. klin. Med. XXXIII.
- 154) Jarisch, Wiener med. Jahrb. 1877.
- 155) Moraczewski, Virchows Arch. CXLVI.
- 156) Monari u. Pleßi, La rif. med. 1902. VIII.
- 157) Botazzi u. Capelli, Jahresb. f. Th. Ch. XXIX.
- 158) Freund, Wiener med. Wochenschr. 1887.
- 159) Kobler, Wiener klin. Wochenschr. 1888.
- 160) Allers u. Bondi, Bioch. Zeitschr. VI.
- 161) Lucatello, XI. Congr. de med. nel Pisa. 1901.
- 162) Rosin u. Jellinek, Zeitschr. f. klin. Med. XXIX.
- 163) Jolles, Wiener klin. Rundschau 1899.
- 164) Erben, Zeitschr. f. klin. Med. XL. XLVII, 3 u. 4.
- 165) E. Freund, Wiener klin. Wochenschr. 1903.
- 166) Seiller, Beitr. z. Geburtshilfe u. Gynäkologie 1903.
- 167) Glikin, Bioch. Zeitschr. 1909. XXII, 461.

III. Die Gerinnung des Blutes.

1. Chemie der Gerinnung.*)

Blut, das den Blutgefäßen entströmt, verliert unter gewöhnlichen Verhältnissen binnen 3—12 Minuten den Charakter einer Flüssigkeit und wird bei ruhigem Stehen zu einer in den Formen des Auffanggefäßes erstarrenden Gallerte. Nach einiger Zeit scheidet sich diese Gallerte in einen die roten Blutkörperchen einschließenden, festeren Anteil (Blutkuchen, Placenta sanguinis), der

*) Die Morphologie der Gerinnung wird im Kap. Thrombose behandelt.

sich von der Oberfläche und den Wänden zurückzieht, und in eine gelbfärbte wässrige Flüssigkeit (Blutwasser, Serum sanguinis). Häufig, namentlich bei Entzündungsprozessen, findet sich der obere Teil des Blutkuchens nicht rot, sondern farblos, oder nur leicht rötlich verfärbt („Crusta phlogistica“, oder wegen des äußeren Aussehens: Speckhaut Cr. lardacea).

Die Erscheinung ist darauf zurückzuführen, daß die Blutkörperchen vor Eintritt der Gerinnung sich senken, sei es durch ein abnorm rasches Sinken (Hydrämie) oder infolge verspäteten Eintretens der Gerinnung (Entzündung).

Wird frisch entleertes Blut mit einem Stabe geschlagen, so bilden sich plastische klumpige Massen, die bei Auswaschen mit Wasser zu weißbrötlich faserigen und strangartigen Gerinnseln werden — Fibrin —, während der übrige Teil des Blutes flüssig bleibt — defibriniertes Blut.

Frisches Fibrin zeigt zum Unterschied von allen bekannten Eiweißkörpern Elastizität und Retraktionsfähigkeit; trocken, oder nach längerer Alkoholbehandlung erscheint es grau und von bröcklicher Struktur.

Die Elementaranalyse (Hammarsten¹⁾) zeigt folgende Zusammensetzung:

C = 52,68; H = 6,83; N = 16,91; O = 22,48; S = 1,1.

Fibrin ist fast unlöslich in Wasser und 5–10% Lösungen von Neutralsalzen (salpetersaurem Kali, Kochsalz schwefelsaurer Magnesia, schwefelsaurem Natron, schwefelsaurem Ammon.) bei Zimmertemperatur. In verdünnten (0,2%) Lösungen von Kohlensäurem Natron und insbesondere von Salzsäure quillt Fibrin rasch zu einer glasig hellen Gallerte auf, ohne sich zu lösen. Erst nach 20 Tagen löst sich bei Zimmertemperatur eine Fibrinflocke bis auf mikroskopische Trübungen. Bei 36° geschieht diese Lösung in wenigen Tagen; kleine Phenolmengen verzögern, größere verhindern diese Lösung. Gekochtes Fibrin wird nicht gelöst (Béchamp²⁾). Fibrin löst sich rasch, und zwar weitaus rascher als alle anderen in Wasser unlöslichen Eiweißkörper bei der Verdauung sowohl mit Pepsin in saurer Lösung, wie mit Trypsin in alkalischer Lösung. Hierbei wird das frische, nicht koagulierte Fibrin zunächst in zwei Globuline gespalten, von denen das eine bei ca. 56° C gerinnt. Dastre³⁾ hat Lösungserscheinungen nicht nur in Lösungen von 2–3% Natriumfluorid und 15% Kochsalz beobachtet, sondern in ganz verdünnten Lösungen von Kochsalz (0,7–2%) Chlorammon, Jodkalium, Jodnatrium, Fluornatrium, Fluorammonium. Die Lösung des Fibrins ging auch in aseptischer Lösung vor sich; andererseits verhinderte Zusatz von 0,3% Salzsäure die Lösung. Pepsinverdauung müßte dadurch begünstigt werden. Auch fand sich in den aseptischen Lösungsprodukten kein Tyrosin (das bei Einwirkung von Trypsin erwartet werden müßte). Lösungsvermögen für Fibrin zeigt weiter Blut. Beläßt man das Fibrin nach der Defibrinierung im Blute, dann löst sich innerhalb von 48 Stunden 3,6–44% des Fibrins (Fibrinolyse, Dastre). In solchem Blute findet sich Propepton. Weitere Lösungsmittel für Fibrin sind Tetramethylammoniumhydroxyd (E. Ludwig⁴⁾) und Cholin (J. Mauthner⁵⁾). Frisches Fibrin zersetzt Lösungen von Wasserstoffsuperoxyd und vermag bei 40–50° C Stärkekleister auch bei Gegenwart von Phenol zu verflüssigen.

Die Menge des aus Blut abscheidbaren Fibrins beträgt nur 0,2–0,4% der Blutmenge. Die spontan sich abscheidende Fibrinmenge ist noch geringer; aus Blut, welches spontan gar nicht koagulierte, erhielt Dastre beim Schlagen des Blutes 0,012–0,063 g Fibrin pro Liter.

Bei der Verblutung eines Tieres verhindert Abkühlen des Blutes (Burdon Sanderson⁶⁾, A. Schmidt⁷⁾) in Eis die Gerinnung, so daß nach Senkung der roten Blutkörperchen (besonders des Pferdeblutes) das Plasma getrennt werden kann (Kälteplasma), welches erst bei Zimmertemperatur und nach Entfernung der Leukocyten durch Filtration besonders spät gerinnt. Nach Experimenten von E. Brücke⁸⁾ ist das Flüssigbleiben des Blutes in den Gefäßen dem Einfluß der intakten Gefäßwand zuzuschreiben, den E. Freund⁹⁾ auf das Fehlen der Adhäsion zurückführte. So erregen nicht nur Öl und Fette, sowie geschwellte Membranen, im Gegensatz zu allen anderen Fremd-

körpern (verkalkter Gefäßwand) keine Gerinnung, sondern es kann Blut in mit Vaseline ausgegossenen Glasgefäßen unter Öl aufgefangen und mit geöltem Glasstab gerührt werden, ohne zu gerinnen, während Rühren mit nicht geöltem Glasstab bald Gerinnung herbeiführt.

Die Ursache der Blutgerinnung ist also in der Einwirkung der Adhäsion zu suchen, die zu einer Vermischung von Zellinhalt und Plasmasubstanzen, die durch ihre vorher getrennte Lokalisation chemisch nicht aufeinander wirken konnten, führt.

Beobachtungen gerinnenden Blutes unter dem Mikroskope von Haycraft¹⁰⁾ und Carlier¹¹⁾ zeigten tatsächlich Substanzaustritt aus den Leukocyten.

Das Verständnis der **chemischen Vorgänge** bei der Gerinnung knüpft an die Beobachtung an, daß sich die Gerinnung an den plasmatischen auch serös oder proplastisch genannten Flüssigkeiten aus Brust und Bauchraum jederzeit hervorrufen lasse, wenn man kleine Mengen von gewaschenen Blutgerinnseln (Buchanan¹²⁾) oder defibrinierten Blutes oder Blutserum (Alex. Schmidt) zufügte.

Es war dadurch nahegelegt, das Material für die bei der Gerinnung unlöslich werdende Substanz in den Plasmaflüssigkeiten, die Anregung zu der Umformung aber in dem Blutserum zu suchen. Alex. Schmidt gelang es durch Einleiten von Kohlensäure in 15fach verdünntes Blutserum aus demselben einen Eiweißkörper abzuscheiden, der, zu Hydrokelenflüssigkeiten hinzugesetzt, dieselben zur Gerinnung brachte. Schmidt nannte denselben fibrinoplastische Substanz. Aus den Hydrokelenflüssigkeiten konnte Schmidt andererseits durch Sättigen mit Kochsalz einen Eiweißkörper fällen, der, in Wasser gelöst, auf Zusatz weniger Tropfen Blutserum resp. einer geringen Menge fibrinoplastischer Substanz Gerinnung zeigte. Schmidt nennt diese Substanz **fibrinogene Substanz**.

Mit Rücksicht auf die nicht immer gleichmäßige Wirksamkeit des durch Einleitung von Kohlensäure in das verdünnte Serum erhaltenen Niederschlages ward es wahrscheinlich, daß der fibrinoplastischen Substanz ein wirksamerer Körper beigemischt sei (Brücke).

Durch Fällung mit Alkohol und Extraktion des entstehenden Niederschlages mit Wasser konnte Schmidt zunächst aus der fibrinoplastischen Substanz, dann auch aus Serum direkt eine Substanz erhalten, die sehr prompt proplastische Flüssigkeiten zur Gerinnung brachte und der Schmidt den Namen **Fibrinferment** gab.

Es schien demnach, daß die Gerinnung auf dem Aufeinanderwirken von Fibrinferment auf Fibrinogen beruhe. Die Zusammenbringung der beiden, durch Dialyse gereinigten Substanzen ergab aber keine Gerinnung, und Schmidt konnte erst Gerinnung erzielen, wenn er etwa 1 % Chlornatriumlösung zufügte. Als Grundlage der Gerinnung sah daher Schmidt das Aufeinanderwirken des Fermentes auf Fibrinogen bei Gegenwart von 1 % ClNa-Lösung an.

Die Übertragung dieser Erkenntnisse auf die Verhältnisse des Blutes ergab zunächst, daß Fibrinogen sich nicht nur im Kälteplasma vorfinde, sondern auch in nativem Plasma, das aus einem in einer Vene ungeronnen erhaltenem Blute gewonnen war. Dagegen fand sich Fibrinferment im kreisenden Blute nicht vor, sondern nur im Blut und im Serum nach Eintritt der Gerinnung. Das Fibrinferment entsteht demnach während der Gerinnung.

Alex. Schmidt hat als erster den reichlichen Leukocytenzerfall, der während der Gerinnung erfolgt, mit der Veranlassung der Gerinnung in Zusammen-

hang gebracht. Sein Schüler Groth¹³⁾ fand, daß quantitative Beziehungen zwischen Leukocytenzerfall und Fermentbildung bestehen. Rauschenbach¹⁴⁾ fand dann noch, daß nur die in Karmin nicht färbbaren Leukocyten während des Gerinnungsaktes verschwinden. Dennoch ist es nicht gelungen, aus den Leukocyten durch Extraktion direkt Fibrinferment zu gewinnen. Später wurden in den von Bizzozero als vorgebildete Blutelemente erkannten Blutplättchen die vorzüglichen Träger der Fermentwirkung gefunden.

Mit Rücksicht darauf, daß das Ferment, das als die chemische Erregerin des Gerinnungsaktes angesehen wurde, weder im Plasma noch in den Leukocyten in genügender Menge aufgefunden werden konnte, und mit Rücksicht darauf, daß das Unlöslichwerden einer Substanz eine der Wirkung der sonstigen Fermente entgegenstehende Tatsache war, erschien es nahegelegt, noch auf andere Verhältnisse Rücksicht zu nehmen, die als Veranlassung des Gerinnungsaktes aufgefaßt werden konnten.

Es ist schon von Brücke darauf hingewiesen worden, daß bei der Gerinnung nebst dem unlöslichen Eiweißkörper auch phosphorsaurer Kalk zur Ausscheidung gelange.

Der Umstand, daß die Ursache der Gerinnung in einer Vermischung des Inhaltes von Leukocyten mit einem Plasmabestandteil gelegen sei und daß es zu den kardinalen Unterschieden von Zellen und Plasma gehöre, daß der Phosphor in den Zellen, der Kalk hauptsächlich in den Flüssigkeiten lokalisiert sei, machten es insbesondere bei der großen Bedeutung der Mineralsubstanz für den Aggregatzustand der Eiweißkörper wahrscheinlich, gerade in der Vermischung dieser beiden Substanzen den Anstoß zum Unlöslichwerden des Fibrins zu erblicken (Freund¹⁵⁾).

Tatsächlich läßt sich in serösen Flüssigkeiten, die an und für sich nicht gerinnen, durch Zusatz von Lösungen von Chlorkalzium und phosphorsaurem Natron von bestimmter Konzentration Gerinnung erzielen und sind gerinnbare Flüssigkeiten, denen durch Dialyse die Salze entzogen waren, lediglich durch Zusatz von Chlorkalzium und phosphorsaurem Natron zur Gerinnung zu bringen.

Diese Versuche bildeten die Einleitung zu einer Untersuchungsreihe über den Einfluß der Kalksalze auf die Gerinnung.

Die Verhinderung der Gerinnung, die Freund durch Entziehung der Kalksalze mittels Dialyse erzielt hatte, führte Arthus und Pagés¹⁶⁾ durch Zufügung von Fällungsmitteln der Kalksalze, wie oxalsaurem Salz oder Seifen, oder Fluornatrium herbei. Daß die Ursache des Nichtgerinnens lediglich in der Entziehung der löslichen Kalksalze gelegen war, ergab sich daraus, daß ein Hinzufügen von geringen Chlorkalziummengen, wenn dieselben nur genügten, das vorhandene Oxalat zu übersättigen, die typische Gerinnung wieder hervorrief, während Entfernung des überschüssigen Oxalates durch Dialyse keine Gerinnung hervorrief.

Pekelharing¹⁷⁾ hat aus fermentfreiem Magnesiumsulfat-Plasma und Oxalatplasma Nukleoalbumin gefällt, das durch die Vermischung mit Chlorkalziumlösung gerinnungserregende Eigenschaften, wie ein Fibrinferment, annahm.

Bei Gegenwart von Kalkwasser waren Fibrinogenlösungen oder fibrinogenhaltige Flüssigkeiten durch Zusatz von Nukleohiston, Nuklein oder Nukleinsäure sofort zur Gerinnung zu bringen (Lilienfeld¹⁸⁾).

Die Kalksalze sind also notwendig, und ihre Verwendung ergibt sich in Bestätigung der Annahme von Pekelharing aus folgendem Befunde Hammarstens¹⁹⁾. Bei Abkühlung von Oxalatplasma auf 0° fällt ein Niederschlag aus, nach dessen Entfernung das Plasma durch Chlorkalziumzusatz nicht mehr zur Gerinnung zu bringen ist. Dieser Niederschlag aber gewinnt durch Vermischung mit Chlorkalzium Fermenteigenschaften und kann Fibrinogenlösung zur Gerinnung bringen, was er ohne Chlorkalzium nicht vermag.

Hammarsten nimmt daher an, daß die Bedeutung der Kalksalze lediglich darin liege, aus einer im Plasma vorhandenen inaktiven Vorstufe des Fibrinfermentes dieses frei zu machen; das fertige Fibrinferment kann dann auch bei Abwesenheit von Kalk auf Fibrinogen fibrinierend wirken. Hammarsten stellte nämlich fest, daß durch Vermischung von sogenanntem kalkfreien Fibrinogen und kalkfreiem Fibrinferment Fibrin zu erhalten sei, daß also zu diesem Akt der Gerinnung Kalk, der durch oxalsaure Salze fällbar sei, nicht nötig sei. Auch stellte er durch Untersuchung eines so gewonnenen Fibrins fest, daß der Kalkgehalt desselben so gering sei, daß man kaum Fibrin als Kalkverbindung auffassen könne.

Diese Annahme scheint aber doch nicht die ganze Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung zu erschöpfen. So ist z. B. beim Versuche, Oxalatplasma durch Chlorkalziumzusatz zur Gerinnung zu bringen, ein relativ gar nicht großer Überschuß imstande, die Gerinnung hintanzuhalten, obwohl ja das Ferment in diesem Falle vorhanden ist, also der Kalk irrelevant sein sollte.

Durch die Untersuchung über die Bedeutung des Kalkes hat das Studium der Vorstufen des Fibrinfermentes besonderes Interesse gewonnen.

In bezug auf Vorstufen liegen schon von Schmidt Befunde vor.

Von dem Befunde ausgehend, daß Leukocytenzusatz, z. B. der Lymphdrüsen zu Pferdeblutplasma, die Gerinnung beschleunige, also die Fermentmenge erhöhe, suchte er durch Extraktion dieser Zellen das chemisch wirksame Substrat dieser Wirksamkeit der Zellen zu erhalten.

Die Extraktion der Zellen mit Alkohol beraubt nicht nur die Zellen ihrer Wirksamkeit, sondern der alkoholische Extrakt zeigt nach Abdunstung des Alkohols die gerinnungserzeugenden Eigenschaften auf Plasma in hervorragendem Maße.

Schmidt nannte diese Substanzen **zymoplastische Substanzen**.

Diese zymoplastischen Substanzen waren aber nicht wie Fibrinferment imstande, jede fibrinogenhaltige Flüssigkeit zur Gerinnung zu bringen (also bei der Vermischung mit Fibrinogen Gerinnung zu erzeugen). Nur Blutplasma gerann mit zymoplastischer Substanz, aber Hydrokelenflüssigkeit nicht.

Es erschien also zur Abspaltung des Fermentes noch eine dritte Substanz erforderlich. Schmidt fand dieselbe im Serum. Veranlassung dazu war die Beobachtung, daß Serum, wiewohl die fermentative Wirkung desselben ungemein rasch abnimmt, dennoch auch nach längerer Zeit Fermentwirkung zeige, also wohl Ferment neu erzeugen könne. Fügt man die zymoplastischen Substanzen dem Serum zu, das durch Stehenlassen von seinem ursprünglichen Fermentgehalt bis auf Spuren befreit ist, dann entsteht Fibrinferment, und zwar nach vorhergehender vorübergehender Alkalisierung besonders rasch und stark, und der Zusatz dieser Mischung bringt auch Hydrokelenflüssigkeit zur Gerinnung. (Im frischen Serum wirkt Alkali ebenfalls.)

Diese im Serum vorkommende Substanz betrachtet Schmidt als die eigentliche Vorstufe des Fibrinfermentes, aus der durch die zymoplastischen Substanzen das Ferment abgespalten wird.

Gründe für diese Annahme liegen erstens darin, daß die zymoplastischen Substanzen durch Kochhitze nicht zerstörbar sind, was für die Muttersubstanz des Fermentes schwer anzunehmen ist; dann aber in dem Umstand, daß Salzplasma, in dem Fermentbildung ganz unterdrückt ist, durch zymoplastische Substanzen zur Gerinnung gebracht wird. Wenn die fermentabspaltenden Kräfte des Blutes durch das Salz zur Hemmung gebracht sind, so ist es wohl leicht denkbar, daß durch eine Vermehrung der spaltenden Kräfte dieses Gleichgewicht gestört wird; es erscheint aber undenkbar, daß durch Vermehrung des zu spaltenden Materials diese Spaltung unterstützt werden sollte; daher betrachtet Schmidt die zymoplastische Substanz als spaltende, die Substanz im Serum, als zu spaltende die eigentliche Muttersubstanz des Fibrinfermentes als **Prothrombin**.

Prothrombin ist durch Kochen und Alkoholwirkung und Alkalien, z. B. Nor-

mallauge, zerstörbar, gibt mit Magnesiumhydrat einen Niederschlag, kommt in Zellen vor, ist nicht dialysierbar, findet sich schon in den Gefäßbahnen, nicht aber in den proplastischen Flüssigkeiten und in den roten Blutkörperchen. Die zymoplastischen Substanzen scheinen auch im Organismus Fermentabspaltung zu erzielen, sie wirken intravenös injiziert thrombosierend. Im Serum ist es insbesondere, wenn durch 1—2tägiges Stehen das Ferment geschwunden ist, sehr leicht durch Versetzen mit geringen Mengen 1_{10} N.-Lauge und nachheriges Neutralisieren nachweisbar, da solches Serum dadurch neue Fermentwirkung gewinnt.

Im wesentlichen sind diese Anschauungen bis heute maßgebend geblieben, wenn auch von anderen Autoren die Vorstufen des Fermentes in ein wenig anderer Form zur Darstellung gebracht wurden. So hat Pekelharing, wie erwähnt, aus fermentfreiem Magnesiumsulfatplasma und Oxalatplasma, Nukleoalbumin durch Essigsäure gefällt, das durch Vermischung mit Chlorkalziumlösung gerinnungserregende Eigenschaften wie das Fibrinferment erhielt.

Halliburton²⁰⁾ fand solche Muttersubstanzen des Fermentes mit Globulincharakter. Wooldridge²¹⁾ hat aus dem nach Peptoninjektionen flüssig erhaltenen Blutplasma durch Abkühlen auf 0° einen Körper abgeschieden, nach dessen Entfernung das Plasma nicht mehr zur Gerinnung zu bringen ist. Bringt man die Substanz aber wieder zum Plasma, dann kann dieses durch Neutralisation mit Essigsäure zur Gerinnung gebracht werden; Wooldridge nennt die Substanz A-Fibrinogen. Sie enthält Lecithin. Solche Lecithinalbuminverbindungen hat Wooldridge aus fast allen Geweben dargestellt (Gewebsfibrinogen, das als Muttersubstanz des A-Fibrinogen betrachtet wird), und die in genügender Menge und rasch intravenös injiziert, stark thrombosierend wirken, besonders bei Kaninchen, und zwar im Gebiete der Pfortader resp. in mit CO_2 überladenen, dyspnoischen Tieren.

Hammarsten hat aus Oxalatplasma bei 0° eine Substanz unlöslich erhalten, die, mit Chlorkalziumlösung vermischt, Fibrinfermenteigenschaften gegenüber Fibrinogen gewinnt.

Wright²²⁾ faßte das Gewebsfibrinogen Wooldridges als Nukleoalbumin auf, und Lilienfeld zeigte, daß dasselbe als Nukleohiston aufzufassen sei, dessen Bedeutung darin liege, daß es in Nuklein und Histon zerfalle, und daß Nuklein gerinnungserregend, Histon gerinnungshemmend wirke.

J. Loeb²³⁾ hat diesen wirksamen Extrakte der Gewebe den Namen Koagulin gegeben und gefunden, daß derselbe bei den Avertebraten und in geringem Maße auch bei Vertebraten spezifisch wirke.

Fuld²⁴⁾ und Morawitz²⁵⁾ haben versucht, durch eine geänderte Nomenklatur das Verständnis für die vielen als Vorstufen des Fermentes gefundenen Substanzen zu klären. Sie nennen das, was Schmidt zymoplastische Substanzen genannt hat, Cytozym resp. Thrombokinas; das Schmidtsche Prothrombin Plasmozym resp. Thrombogen und machen die Annahme, daß nur jene Substanz, die auf Zusatz der zymoplastischen Substanzen Ferment gebe, als Prothrombin anzusehen sei und nicht identisch sei mit der Vorstufe, die auf Zusatz von Alkali aktiviert wird, und die sie Metathrombin nennen, weil sie annahmen, daß das Ferment beim Stehen in diese inaktive Form übergehe, die zum Unterschied vom Prothrombin ohne Ca-Gegenwart Ferment abspalten lasse.

Nach E. Freund²⁶⁾ wirkt nicht nur gewöhnliches Agla Lecithin in Emulsion mit einer Lösung von 0.1% kohlensaurem Natron ebenso wie „zymoplastische“ Substanzen, sondern auch dioleinglyzerinphosphorsaurer Kalk, der durch Spaltung des Lecithins gewonnen wird; nach Abspaltung der Ölsäure zeigt die Substanz Eigenschaften des Fibrinfermentes.

Über die chemische Einwirkung des Fermentes auf das Fibrinogen existieren keine allgemein angenommenen Vorstellungen. Die verschiedene Menge des aus Fibrinogen erhaltbaren Fibrins spricht gegen die lange angenommene Spaltung des Fibrinogens. Sicher ist, daß es eine lösliche Vorstufe des Fibrins gibt.

Die Annahme (Iscovesco²⁷⁾), das Fibrin sei das Hydrosol des Hydrogel-Fibrinogen, bringt nicht mehr Erklärung, als die Annahme der Fällung zweier Kolloide (Nolf²⁸⁾) Fibrinogen und Hepathothrombin. Eher verdiente der Einfluß der Elektrolyte (Friedmann und Friedenthal²⁹⁾) berücksichtigt zu werden.

Fassen wir das Ergebnis der erwähnten Untersuchungen zusammen, so ergibt sich für die **chemischen Bedingungen der Gerinnung**:

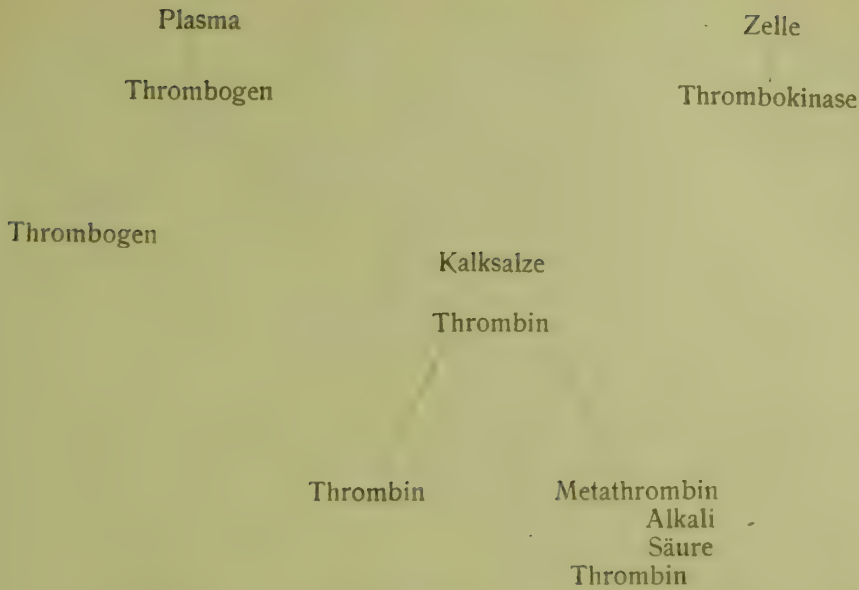
Notwendig für die Gerinnung ist vor allem als Material Fibrinogen, das in allen plasmatischen Flüssigkeiten vorkommt und durch $\frac{1}{2}$ Sättigung mit CINA ausfällbar ist; als verändernder Faktor ist eine zweite Substanz nötig, die, ursprünglich fibrinoplastische Substanz genannt, in der Kohlensäurefällung des Serums vermutet wurde, später als Fibrinferment aus der Alkoholfällung des Serums durch Wasser extrahiert wurde, zwar im zirkulierenden Blute nicht vorhanden ist, aber beim Zerfalle der Leukocyten und Blutplättchen entsteht.

Schon von Brücke ist auf das gleichzeitige Unlöslichwerden von phosphorsaurem Kalk und von Fibrin hingewiesen worden. Freund hat das Unlöslichwerden des phosphorsäuren Kalkes als Veranlassung der Fibringerinnung angesehen und nicht nur in Punktionsflüssigkeiten durch Erzeugung geringer Mengen von phosphorsaurem Kalk Fibrinabscheidung erzielen können, sondern auch durch Entfernung der Kalksalze mittels Dialyse Gerinnung verhindern können, und nach Arthus und Pagés kann man durch Zusatz der kalkfällenden Oxalate, Fluoride und Seifen die Blutgerinnung hintanhalten. Der nähere Vorgang der Einwirkung der Kalksalze ist durch Experimente klargestellt worden, bei denen aus Plasma sowohl durch Essigsäurefällung (Pekelharing) als durch Kälteeinwirkung (Hammarsten) Eiweißkörper unlöslich wurden, die, mit Ca-Salzen versetzt, Fermentwirkung zeigten. Das Entstehen des Fibrinfermentes ist jedenfalls an das Vorhandensein von Kalk gebunden.

Bezüglich der Substanzen, auf die er einwirkt, besteht große Uneinigkeit. So hat schon Al. Schmidt durch Extraktion von Leukocyten mit Alkohol die „zymoplastischen Substanzen“ dargestellt, die mit einer Substanz des Serums Ferment erzeugen; d. h. in einem Serum, das keine gerinnungserzeugende Wirkung zeigt, diese hervorrufen. Aus Zell- und Gewebsextrakten sind von Pekelharing Nukleoalbumine, von Wooldridge Gewebsfibrinogene, von Halliburton Gewebsglobuline, von Lilientfeld Nukleohistone, von Loeb Koaguline dargestellt worden, die ebenfalls als Vorstufen des Fibrinfermentes angesehen werden. Für alle diese Vorstufen ist es ungemein charakteristisch, daß sie Phosphor enthalten; es könnten demnach alle gefundenen Substanzen teils als identische, teils als sehr nahestehende, in verschiedenen Stadien der Abspaltung isolierte Träger einer phosphorhaltigen wirksamen Substanz angesehen werden (Lecithin, Freund).

Im Serum, das durch 1—2 tages Stehen seinen Fermentgehalt verloren hat, kann durch vorübergehende Alkalisierung Ferment neu erzeugt werden (Al. Schmidt). Von Morawitz ist die Annahme gemacht worden, daß es sich hierbei nicht um ein Abspalten des Fermentes aus einer Vorstufe, sondern wohl aus einem Umwandlungsprodukte des Fermentes handle, dem der Name Metathrombin gegeben wurde. Ist Ferment einmal gebildet, bedarf es zum Unlöslichwerden des Fibrins keines (durch Oxalsäure fällbaren) Kalkes mehr (Hammarsten).

Der Vorgang der Fermententstehung kann nach Fuld schematisch wie nachfolgend dargestellt werden.



Verhinderung der Gerinnung. Ein reges Studium hat sich die Aufgabe gesetzt, die Bedingungen festzustellen, unter denen die Blutgerinnung hintanzuhalten ist.

Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wasser, Zusatz geringer Mengen freier Säure oder freien Alkalis, sowie Zusatz größerer Mengen von Neutralsalzen, Chlornatrium, schwefels. Natr., schwefels. Magnes., salpeters. Kal. verhindern die Blutgerinnung von Aderlaßblut. Gerade die letzteren Arten der Unterdrückung der Blutgerinnung haben eine besondere Bedeutung dadurch erlangt, daß Alex. Schmidt auf diese Art sich Plasma verschaffte (Salzplasma), das auch bei Verdünnungen mit Wasser ungeronnen blieb, aber auf Zusatz von Fibrinferment gerann, demnach ein wertvolles Substrat für Gerinnungsversuche war. Außer diesen künstlichen, gerinnungshindernden Mitteln hat man auch eine Reihe von Substanzen kennen gelernt, die zum Teil dem tierischen Organismus entnommen sind und daher natürliche Bedingungen darzustellen schienen.

Dahin gehört die intravenöse Injektion von Fermentlösungen (Pepsin, Pankreatin); Speichel und Diastase haben diese Wirkung nicht. Als weitere gerinnungshindernde Mittel kennt man gallensaure Salze in 1—2 % Zusatz zu Plasma. Verdünnen mit Wasser, Einleiten von Kohlensäure, Zufügung von Extraktivstoffen stellen die Gerinnbarkeit wieder her.

Weiters Zusatz von oxalsaurem Salz ca. 0,01—0,02 %, Zusatz von Fluornatrium 0,15 %, Zusatz von Seifen 0,5—0,7 % (Arthus und Pagès¹⁶⁾), Zusatz von zitronensaurem Natron 0,2—0,5 % (Freund³⁰⁾). Alle diese Plasmen zeichnen sich wohl infolge der Behinderung der Kalkwirkung durch Fermentmangel aus.

Injektion von Cytoglobin (Schmidt*) ist in vivo schwach, in vitro stark wirksam. Das Cytoglobin-Plasma gerinnt auf Zusatz von Fibrinferment und zymoplastischen Substanzen. Die wirksame Substanz ist dialysabel, wasserlöslich, durch Alkohol koagulierbar.

*) Wasserextrakt aus Leukocyten nach Extrahieren desselben mit Alkohol.

Injektion von salzsaurem Histon aus Thymus (Lilienfeld) ist in vivo und in vitro wirksam. Das Plasma ist nur durch Zusatz von Nuklein gerinnbar.

Blutgeleextrakt. Haycraft³¹⁾ fand, daß das aus dem vorderen Drittel von Blutegeln nach mehrtägiger (2—3) Einwirkung von Alkohol erhaltbare Wasserextrakt (5—10 cm³ per Blutegel) bei Injektion in die Blutbahn kräftige gerinnungshemmende Wirkung besitze. Solches Blut ist weder durch Verdünnen mit Wasser noch durch Neutralisation mit CO₂ oder Essigsäure, sondern nur durch Zusatz von Fermentlösungen und durch große Gewebsextraktmengen zur Gerinnung zu bringen. Die aktive Substanz ist schwer dialysabel, geringe Zeit kochbeständig, zeigt Albumosenreaktionen, wirkt antithrombisch; eine Erzeugung eines Antikörpers ist Wendelstadt³²⁾ gelungen.

Witte-Peptoninjektion. Die Injektion von 0,3 g Witte-Pepton pro Kilogramm Körpergewicht hebt bei Hunden die Gerinnungsfähigkeit des Blutes auf eine Stunde auf. Nach Verlauf dieser Zeit ist eine zweite Peptoninjektion wirkungslos (Schmidt-Mühlheim³³⁾).

Das Studium dieser Tatsachen, die, nebenbei bemerkt, die erste Kenntnis von einer Immunisierung darstellen, hat in einer Literatur, die die ganze übrige Gerinnungsliteratur an Größe übertrifft, zwar das Wesentliche bestätigt, in den Details aber eine Menge von Beobachtungen geliefert, die die ursprüngliche Auffassung des Befundes geändert haben.

Zunächst hat sich feststellen lassen, daß die wirksame Substanz im Witte-Pepton nicht nur kein Pepton sei, sondern auch keine Heteroalbumose (Pollitzer³⁴⁾) sei, daß aseptisch dargestellte Albumosen und Peptone (Fiquet³⁵⁾) ganz wirkungslos seien und daß die wirksame Substanz ein viel weiter vom Eiweiß abstehendes Abbauprodukt sein dürfte, das von E. P. Pick und Spiro³⁶⁾ Peptozym, von Popielski³⁷⁾ Vasodilatin genannt wurde.

Der Versuch gelingt auch nicht an jedem Tier, sondern hauptsächlich am Hund. Aber auch bei Hunden sind zwei Punkte zu berücksichtigen; die Hunde dürfen nicht in der Verdauung sein und die Injektion muß schnell vollzogen werden, es muß etwa 0,3 g pro Kilo injiziert werden. Bei langsamer Injektion 1 prozent. Lösungen verliert das Blut seine Gerinnungsfähigkeit nicht, sondern nur die Lymphe für 20—30 Minuten (Spiro und Ellinger³⁸⁾). Das Pepton kann auch durch die Lymphgefäße injiziert werden, aber weder subkutan noch in seröse Höhlen.

Für das Verständnis der Wirksamkeit des Witte-Peptons war in allererster Linie die Erkenntnis (Shore³⁹⁾) wichtig, daß Beimischung der gleichen Mengen des Peptons wie im Injektionsversuch zum Blute außerhalb des Organismus gar keine gerinnungshemmende Wirkung zeige, sondern erst ein 5 prozent. Zusatz.

Der Beweis dafür, daß der Organismus aus einer mit dem Pepton injizierten Substanz erst die wirksame gerinnungshemmende Substanz erzeuge, ward durch einen Versuch (Contejean⁴⁰⁾) gegeben, der zeigte, daß Hundeblut, das extra corpus durch Peptonzusatz nicht vor der Gerinnung geschützt werden kann, ungeronnen bleibt, wenn es mit dem flüssig gebliebenen Blute oder Plasma eines „Pepton“-hundes vermischt wurde. Solches Blut vermag auch bei Kaninchen Gerinnungsunfähigkeit zu erzielen.

Bezüglich des chemischen Vorganges ließ sich feststellen, daß Verdünnen mit Wasser, Durchleiten von Kohlensäure, Neutralisation mit Essigsäure, Zusatz von Chlorkalziumlösung, Zusatz von Leukocyten und Zusatz von Fibrinferment die Gerinnbarkeit des Blutes wieder herzustellen vermag (Fano⁴¹⁾). Nach Entfernung der Leukocyten des Peptonblutes ist aber die Gerinnbarkeit nicht wiederherzustellen (Athanasia und Carvalho⁴²⁾).

Ein spezielles Interesse ward der Anwesenheit der Gerinnungsgeneratoren im Peptonblut entgegengebracht. Fibrinogen ist vorhanden; das Peptonblut gerinnt auf Zusatz der verschiedensten Agentien, wie Wasser, Kohlen-

säure usw. Bezüglich des Fermentes hat sich ergeben, daß zwar im Peptonplasma kein Ferment vorhanden sei, denn dasselbe vermag Perikardialflüssigkeit nicht zur Gerinnung zu bringen (Athanasiu und Carvalho). Dagegen ist im Peptonblute Ferment vorhanden, weil es Perikardialflüssigkeit zur Gerinnung bringt (Dastre und Floresco⁴³)).

Auch die Vorstufe des Fermentes ist vorhanden, denn sowohl Chlorkalzium (Pekelharing) als Leukocytenextrakt bringen Gerinnung hervor. Es fehlt gewiß nicht an den Generatoren, es kann also nur an der Hemmung in der Wirksamkeit der Faktoren liegen.

Nachdem die „Pepton“wirkung nur bei der Injektion in den Organismus zu erzielen war, hat ein eifriges Studium den Ort im Organismus zu eruieren gesucht, an dem diese Wirksamkeit sich entfaltet.

Shore fand, daß das Kursieren des Peptons durch eine Extremität allein wirkungslos ist, dagegen haben Exstirpations- und Durchblutungsversuche ergeben, daß die Leber, und zwar die bluthaltige den Ort der Peptonwirkung darstellt (Delezenne⁴⁴)) und daß Leukocyten zugegen sein müssen. Nebst der Gerinnungsverhinderung zeigt die Peptoninjektion Verminderung der Zahl der Leukocyten, Herabsetzung des Blutdruckes resp. Erweiterung der Kapillaren.

Bezüglich der wirksamen Substanz im Blut ist bekannt, daß bei Durchströmen des Blutes mit CO₂ unmittelbar vor der Gerinnung ein feiner weißer Niederschlag entsteht, der die gerinnungshemmende Wirkung ausübt und daß diese Wirkung bei 100° zerstört wird (Wooldridge).

Die Peptonimmunität beruht nicht auf Erschöpfung des Organismus, weil man schon mit so geringen Mengen immunisieren kann, die nicht einmal Ungerinnbarkeit hervorrufen (Gley und Le Bas⁴⁵)).

Eine ganz ähnliche Wirkung wie Witte-Pepton zeigt eine ganze Gruppe von Substanzen tierischer und pflanzlicher Abkunft (Pepton-Gruppe Delezenne).

Dahin gehören Kobragift, Aalserum, Krebsmuskelextrakt, Krebslebersaft, Viperngift, Glyzerin, Extrakt von *Helix pomatia*, vegetabilische Toxalbumine (Ricin, Abrin), Mikrobentoxine (Pyocyanase), Fermente wie Diastase, Pepsin, Pankreatin, Invertin. Auch diese Substanzen erzeugen bei Durchleitung durch die Leber antikoagulierende Wirkung, erzeugen Leukopenie, beschleunigen extravaskulär die Gerinnung.

Für besonders nahe Beziehungen zwischen der antikoagulierenden Substanz der „Peptongruppe“ und des Witte-Peptons spricht der Umstand, daß eine Injektion dieser Substanz aus der Peptongruppe gegen eine nachfolgende Peptoninjektion immunisieren kann.

Auch Einführung von defibriniertem Kaninchenblut in die Venen des Hundes bringt Herabsetzung des Blutdruckes, Hemmung der Gerinnungsfähigkeit nach sich. Ebenso wirkt Curare (T. Zaleski⁴⁶)).

Ein besonderes Interesse nehmen auch in gerinnungshemmender Hinsicht die Gewebsextrakte ein.

Während dieselben, in größerer Menge injiziert, thrombosierend wirken, erzeugen sie in kleinen Dosen oder dort, wo nur partielle Thrombosen entstehen, Ungerinnbarkeit des übrigen Blutes: ja es gibt in dieser Beziehung eine Steigerung des Effektes, indem bei Wiederholung größere Dosen, die an und für sich Thrombosierung hervorrufen würden, nur Ungerinnbarkeit des Blutes zur Folge haben*).

*) Das betreffende Plasma (Kinaseplasma) gerinnt auf Zusatz von Ferment und Peptonplasma.

Diese Erscheinung führt von den Versuchen mit teilweiser Thrombosierung den Namen der „negativen“ Phase der Gewebsextraktinjektion, weil sie der thrombosierenden Wirkung nachfolgt. Ihr Grund ist unaufgeklärt.

Nicht ohne Beziehung zu diesem verschiedenen Resultat der Injektion mag es sein, daß aus den Geweben je nach der Extraktionsmethode sowohl gerinnungsfördernde als gerinnungshemmende Substanzen gewonnen werden können. So hat wie erwähnt schon Schmidt zymoplastische, gerinnungserregende Substanzen und Cytoglobin sowie Präglobulin als hemmende Substanzen gefunden.

So ist von Conradi⁴⁷⁾ insbesondere gezeigt worden, daß während der antiseptischen Autolyse von Organen die gerinnungserzeugende Wirkung vergeht, dagegen gerinnungshemmende Substanzen (extra- und intravaskulär wirkend) auftreten; umgekehrt wirken Milzextrakte wie z. B. Stagnin (Landau⁴⁸⁾, Pugliese⁴⁹⁾).

Ein gleiches Resultat wie mit Gewebsausgüßen kann man auch bei intravaskulärer Injektion von Kolloiden erhalten (Halliburton und Pickering⁵⁰⁾), die nach der von Grimaux⁵¹⁾ versuchten Eiweißsynthesemethode dargestellt sind. Extravaskulär wirken sie gerinnungshemmend, intravaskulär entweder thrombosierend oder eine negative Phase hervorrufend. Hierbei tritt auch Leukopenie auf.

Bezüglich der Vorstellungen, die über den Chemismus der Gerinnungsfaktoren im zirkulierenden Blute gestattet sind, ist schon von Schmidt die Auffassung ausgesprochen worden, daß zwei einander in ihren Gerinnungswirkungen entgegengesetzte Substanzen im Blute vorhanden sind und sich unter normalen Verhältnissen das Gleichgewicht halten.

Schmidt nimmt einen minimalen Fermentgehalt an, der aus dem Prothrombin durch Einwirkung der aus den Leukocyten stammenden zymoplastischen Substanzen entsteht und dessen Wirkung durch die aus dem Körpergewebe stammenden gerinnungshemmenden Abbauprodukte, wie Cytoglobin und Präglobulin, gehemmt sind. Das Verlassen der Blutgefäße bringt einen stärkeren Zerfall der Leukocyten mit sich und damit das Überwiegen des Fermentes.

Diese Anschauung kehrt in geringen Modifikationen bei den späteren Auffassungen wieder, nur führen die aktiven Substanzen entsprechend ihren geänderten Darstellungsmethoden andere Namen. So haben wir Nukleoalbuminkalk und Albumose (Pekelharing und Wright), Nukleinsäure und Histon (Lilienfeld).

Diesen Anschauungen haftet aber eine Schwäche an, die den wichtigsten Punkt der Frage nach dem Flüssigbleiben des Blutes betrifft. Sämtliche erwähnten Substanzen entgegengesetzten Verhaltens können aus den Leukocyten entstehen, in denen sie in einer inaktiven Vorstufe vorhanden sind. Es bleibt nur unklar, warum beim Reiz resp. beim Zerfall der Leukocyten einmal der eine, ein andermal der zweite Teil Überhand gewinnt.

Versuche von Nolf⁵²⁾ treten dieser Frage ein wenig näher.

Diese Tatsachen sind folgende:

Leitet man durch die ausgewaschenen Lebergefäße eines Hundes oder Kaninchens frisches Kaninchenserum oder Hundemilzmazeration oder Leukocytenukleoproteid, so erzeugt die Leber Fibrinogen, das zunächst ungeronnen bleibt. Beim Verbleiben desselben in der Leber gerinnt dasselbe. Es muß also in den Leukocyten eine Substanz sein, die mit einer Substanz in der Leber das Thrombin hervorruft; Nolf nennt erstere Leukothrombin, letztere Hepatothrombin, wobei das erstere die gerinnungserregende, die letztere die gerinnungshemmende Substanz ist.

Dasselbe wie mit dem Leukocytenextrakt kann man auch mit einer durch die Darmgefäße geleiteten Propeptonlösung erzielen; Nolf nennt die wirksame Substanz Vaso-thrombin und die entsprechende Substanz der Gewebe: Histothrombin.

Eine zweite Tatsache ist, daß man weder mit auf 56° erwärmtem Serum noch mit auf 56° erwärmtem Milzextrakt eine Fibrinogenlösung zur Gerinnung bringen kann; aber die Mischung beider bringt Fibrinogen zur Gerinnung, wenn ein Überschuß des Milzextrakts vorhanden ist.

Nolf nimmt nun an, daß auch während der Norm von der Leber Hepatothrombin in solchem Überschusse produziert werde, daß dadurch die infolge des Leuko- und Vaso- thrombin drohende Gerinnung hintangehalten werde (Antithrombin).

Der Fortschritt Nolfs beschränkt sich somit auf die Verlegung des Gleichgewichtskampfes in die Leber. Daß diese mit der Gerinnungshemmung zu tun hat, dafür sprechen auch andere Tatsachen. So die, daß Vena hepatica-Blut um 5 Minuten länger zur Gerinnung braucht als Pfortaderblut (N. Paulesco⁵³), daß Leberextrakte, mit Pepsin verdaut, gerinnungserregende Wirkung haben, gekocht hemmende Wirkung ausüben (Dastre und Floresco⁵⁸).

Es kann also kein Zweifel sein, daß im Blute gerinnungserzeugende und gerinnungshemmende Substanzen und in den Geweben eine Reihe inaktiver Vorstufen dieser Substanzen vorhanden sind, bei deren Spaltung entgegengesetzt wirkende Substanzen frei werden können. Von den Mengen der einzelnen Spaltungsprodukte resp. von der Gegenwart von Substanzen, die eines der Spaltungsprodukte sofort nach dem Entstehen wieder inaktiv machen können, hängt Gerinnen oder Flüssigbleiben des Blutes ab.

2. Die Pathologie der Gerinnung. (Rich. Paltauf*.)

Mit den Fortschritten der Gerinnungslehre ist es möglich geworden, mehr Einsicht in das dunkle Gebiet pathologischer Gerinnungsprozesse zu gewinnen. Naturgemäß werden die Abweichungen von der Norm alle Komponenten des komplizierten Gerinnungsvorganges betreffen, wie auch die Art und Weise ihrer Reaktionsfähigkeit. Es kommen daher in Betracht Veränderungen der Substrate, welche an der Bildung des Fibrinferments beteiligt sind, Änderungen, welche die fibrinogene Substanz und die Fibrinbildung betreffen. Da in der Norm die Erhaltung des flüssigen Zustandes des Blutes zum Teil wohl von dem Gleichgewicht abhängig ist, welches zwischen gerinnungshemmenden und gerinnungsfördernden Substanzen des Plasmas herrscht, so wird eine Störung dieses Gleichgewichts auch Gerinnungen herbeizuführen vermögen. Außer Änderungen an den zelligen Bestandteilen sowie am Plasma werden aber auch die Beschaffenheit der umgebenden Gewebe (Gefäßwand) und auch der übrigen Gewebe des Körpers, welche mit dem Blute in ständigem Kontakt sind und reichlich Gelegenheit haben, Körper in die Blutbahn zu senden, den Ablauf der normalen Gerinnung beeinflussen. Allerdings bedingt die Schwierigkeit der Methodik neben der Kompliziertheit des Gerinnungsvorganges, daß wir durchaus noch nicht immer befriedigend über die Blutgerinnung unter pathologischen Verhältnissen aufgeklärt sind. (Über die Technik und Methodik der Bestimmung der Gerinnungszeit siehe die Literatur bei Schittenhelm und Lütter⁵⁴), R. von den Velden⁵⁵), ferner Morawitz und Bierich⁵⁶), Morawitz⁵⁷) (in Oppenheimers Handbuch d. Biochemie), Wright⁵⁸)).

*) Bei der folgenden Darstellung verdanke ich Prof. E. P. Pick wesentliche Unterstützung.

1. Gerinnungsfördernde Prozesse.

Eine Beschleunigung der normalen Gerinnungsvorgänge kann durch eine Verstärkung der Wirkung des Fibrinfermentes in seinen Vorstufen, der Thrombokinese und dem Thrombogen, oder durch eine Vermehrung des Fibrinogen, oder endlich durch Wegfall des normal vorhandenen Gegenkörpers des Ferments, des sogenannten Antithrombins, zustande kommen. Ob das eine oder das andere dieser Momente oder mehrere an dem Eintreten der Gerinnung beteiligt sind, ist nicht immer festzustellen. Es scheint vielmehr, daß meist ein Ineinandergreifen der verschiedenen Prozesse stattfindet. Dazu kommt, daß manche dieser Substanzen, z. B. die im Gewebssaft enthaltenen Stoffe, sich bei Injektion in den Kreislauf je nach Menge verschieden verhalten können: große Mengen erzeugen intravaskuläre Gerinnungen, kleine dagegen Ungerinnbarkeit des Blutes (positive und negative Phase der Gerinnung).

Über die Verteilung der Vorstufen des Fibrinfermentes in verschiedenen Körperflüssigkeiten möge nachstehende dem Referate von Morawitz⁵⁹⁾ entnommene Tabelle orientieren.

	Thrombogen	Thrombokinese	Thrombin
Zirkulierendes Blutplasma	+?	—	—
Exsudate (Ascites)	+	—	—
Hydrokelenflüssigkeit	—	—	—
Serum	+	+?	+
Oxalatplasma	+	+	—
Gansplasma	+	—	—
Fluoridplasma	+	—	—

a) Beeinflussung durch Wirkung auf Thrombin und dessen Vorstufen.

Es werden gerinnungsbeschleunigende Prozesse überall dort zu erwarten sein, wo das zirkulierende Blut, sei es durch Beeinflussung seiner Formelemente (Leukocyten und Blutplättchen), sei es durch Berührung mit Gewebssäften, mit Thrombin oder dessen Vorstufen in abnormer Weise in Wechselwirkung tritt. Dahin sind zu rechnen alle Fälle, wo infolge einer Veränderung entzündlicher, degenerativer oder traumatischer Natur der Gefäßintima oder des Endokards lokale Thrombenbildung zustande kommen (Phlebitis, Endokarditis, Arteriitis, Atheromatose usw.); ebenso die Wirkung von intravenös eingeführten frischen Gewebsextrakten, welche durch ihren Gehalt an Thrombokinese oder Thrombogen intravaskuläre Gerinnungen mit Tod der Tiere herbeiführen: die langbekannte, besonders intensive Wirkung von Thymus-extrakten, Extrakten von Vogelmuskel, Lymphdrüsen-, Gehirnemulsionen, Kochsalzextrakten von Neoplasmen, der weiblichen Genitalorgane (Mathes⁶⁰⁾, O. Fellner⁶¹⁾) usw. Hierher würden auch das Stagnin von Landau⁶²⁾ (durch Autolyse von Milzgewebe) gehören, welches ähnlich wie das Stypticin Wrights (Lösung von Fibrinferment mit Kalziumchlorid) lokale Gerinnung fördert. Ähnliche Wirkungen kommen frischem, defibriertem, artfremdem und art-eigenem Blute zu, selbst in geringen Mengen zu (5 ccm bei Kaninchen von 1,5—2 Kilo), welche Erscheinungen leicht mit anderen Phänomenen verwechselt werden können (anaphylaktischer Shock, Moldovan⁶³⁾). Durch vor-

herige oder gleichzeitige Injektion von Blutegelextrakt (Hirudin) lassen sich die Wirkungen dieser Substanzen verhindern. In dieser Art wirken vielleicht auch alle Prozesse, welche mit einer Zerstörung der roten Blutkörperchen einhergehen, so daß deren Plasma auch eine gerinnungsfördernde Eigenschaft besitzt.

So wurden die bei der Verbrennung gefundenen Thrombosen auf den reichlichen Zerfall roter Blutkörperchen zurückgeführt (Silbermann⁶⁴), Welti⁶⁵), Wilms⁶⁶), ebenso die bei der Anilin-, Kalichloricum-Vergiftung, bei Vergiftungen mit Glyzerin, Pyrogallussäure u. a. (s. dagegen Falkenberg⁶⁷)). Die Pflanzengifte Ricin, Abrin, agglutinierende Tiersera rufen zum Teil durch die Agglutination der roten Blutkörperchen Gerinnung hervor. Neben seiner exzessiven hämatolytischen Wirkung besitzt das Phallin (*Amanita phalloides*) auch die Eigenschaft, Gerinnung des Blutes (Kobert⁶⁸)) noch in der Verdünnung von 1:80,000 zu beschleunigen.

Nicht immer geht aber Blutkörperchenzerfall durch Gifte mit Steigerung des Gerinnungsvermögens einher (Morawitz und Bierich⁵⁶)). Auf eine aus den Geweben in das Blut gelangte größere Menge von Thrombokinase ist wohl die erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes nach Aderlässen (Brücke, Nasse⁶⁹)) bei gleichzeitiger Abnahme des Fibringehaltes zurückzuführen, indem mit der sekundären histogenen Hydrämie Thrombokinase erst aus den Geweben eingeschwemmt wird (von den Velden⁷⁰)): Selbststeuerung des Organismus bei Blutverlusten). Auf analogen Mechanismus ist die hämostyptische Wirkung der Chloride und Bromide durch Störung des osmotischen Gleichgewichts, Anziehen von Flüssigkeit aus den Geweben (von den Velden⁷¹)), die Erhöhung der Blutgerinnbarkeit nach temporärer Ausschaltung einer größeren Blutmenge aus dem Kreislauf (Abbinden von Extremitäten) zurückzuführen (von den Velden⁷²)). Die prompte therapeutische Wirkung dieser Maßregel war schon in den Zeiten der hippokratischen Schule bekannt. Zweifelhaft ist es, ob die von Bürker⁷³) beobachtete Erhöhung der Blutgerinnbarkeit nach starker körperlicher Anstrengung darauf zurückgeführt werden kann. Experimente am Hunde von Schittenhelm und Lüter⁵⁴) waren negativ.

Die therapeutische Einführung von kinasehaltigen Organextrakten (s. o.) oder von frischem, normalem oder heterologem Serum hängt mit der Zuführung von Thrombokinase zusammen. Bei Hämophilie, bei welcher nach Sahli⁷⁴), Nolf⁷⁵), Morawitz und Lossen⁷⁶) ein Mangel an Thrombokinase in den Geweben als Ursache der mangelhaften Gerinnbarkeit wahrscheinlich geworden ist, soll dieselbe von Erfolg sein.

b) Beeinflussung durch Änderung des Fibrinogengehalts.

Von alters her sind Schwankungen im Fibringehalte bekannt. Während de norma etwa 0,1—0,4 % Fibrin abgeschieden wird, werden bei manchen, hauptsächlich entzündlichen Erkrankungen (Pleuritiden, Phlegmonen, Pneumonien, Gelenkrheumatismus) 1—1,3 % bei der Gerinnung gebildet — Zustand der Hyperinose zum Unterschied von der Hypinose, der Herabsetzung des Fibringehalts.

Wichtiger als die auf die Fibrinmengen sich beziehenden Angaben erscheinen die Untersuchungen über die Menge des Fibrinogens, wobei Moll⁷⁷) zuerst feststellte, daß zwischen Leukocytenzahl und der Menge des Fibrinogens ein Parallelismus besteht, welche Untersuchungen von Pfeiffer⁷⁸), Lang-

stein und Mayer⁷⁹⁾, P. T. Müller⁸⁰⁾, Morawitz und Rehn⁸¹⁾ weiter bestätigt wurden; Stoffe, welche eine Vermehrung der Leukocyten herbeiführen, wie Terpentinöl, Argentum nitricum (Moll), Pneumokokken, Streptokokken (Langstein und Mayer), Leukocytose, steigern auch die Fibrinogenmenge. Pfeiffer beobachtete Fibrinogenvermehrung auch beim Auftreten derjenigen Leukocytenformen, welche sich bei der Leukämie finden, die trotz Anhäufung der Leukocyten merkwürdigerweise eher mit einer Verminderung des Fibrinogens einhergeht. Dabei erwiesen die Knochenmarksextrakte eine ganz auffallende Zunahme an Fibrinogen, welche die des Blutes erheblich übertraf, so daß Müller der Ansicht zuneigt, daß das Fibrinogen im Knochenmark selbst gebildet werde. Auch Untersuchungen von Morawitz und Rehn bei myeloider Reaktion des Knochenmarks und myeloider Umwandlung der Milz und Leber mit erhöhtem Fibrinogengehalt stehen damit in Übereinstimmung, ebenso die älteren Angaben von Matthews⁸²⁾ über höheren Fibrinogengehalt des Blutes der Mesenterialvenen gegenüber dem der Mesenterialarterien, während jene von Nolf⁸³⁾ über höheren Gehalt im Lebervenenblute als im Pfortaderblute für ein Entstehen des Fibrinogens in der Leber sprechen. Moll⁸⁴⁾ beobachtete ferner bei der wiederholten parenteralen Einverleibung verschiedener Eiweißkörper, Eieralbumin, Gelatine, verschiedener Tiersera neben der Globulinvermehrung eine Vermehrung von Fibrinogen, die am stärksten war bei der subkutanen oder intravenösen Injektion von Gelatine (vergl. auch Boltens⁸⁵⁾, Behandlung innerer Blutungen). Grau⁸⁶⁾ bestätigte diese Befunde und fand auch bei stomachaler Zufuhr großer Gelatinemengen eine gewisse geringe Beschleunigung der Gerinnung. Bemerkenswert ist die Angabe Molls, nach welcher das ungerinnbare Peptonblut eine Verminderung des Fibrinogens aufweist.

Hierher wäre noch anzureihen die gerinnungsfördernde Wirkung verschiedener Eiweißkörper und ihrer Abkömmlinge, welche für die Entwicklung der Gerinnungslehre bereits von einer gewissen Bedeutung waren, deren Wirkungsmechanismus jedoch noch immer ungeklärt ist: die Nukleoproteide von Pekelharing⁸⁷⁾, die synthetisch dargestellten eiweißähnlichen Kolloide von Halliburton und Pickering⁸⁸⁾, die aus autolysierten Gewebssäften gewonnenen Körper Conradis⁴⁷⁾. Die meisten dieser Stoffe wirken, intravenös in geringer Menge beigebracht, gerinnungshemmend (negative Phase nach Wooldridge²¹⁾), in größerer Menge erzeugen sie intravitale Thromben (positive Phase). (Schutzwirkung des Organismus gegen Thrombose durch Bildung gerinnungshemmender Körper?)

Von großem biologischem Interesse sind die in ihrer Wirkung (Noc⁸⁸⁾, Calmette⁸⁹⁾) analogen Gifte mancher Schlangen; vor allem ruft das Giftsekret der Crotaliden und Viperiden intravaskuläre Gerinnungen hervor, während die Gifte der Colubriden gerinnungshemmend wirken; doch hängt die Wirkung auch von der Dose ab; so erzeugt z. B. das Gift von *Pseudechys porphyriacus* in größerer Menge (oder Biß bei kleinen Tieren) momentan intravaskuläre Gerinnung, während kleine Mengen gerinnungshemmend wirken (Martin⁹⁰⁾). Das Gift vermag auch Oxalat- oder Citratplasma zur Gerinnung zu bringen.

c) Beeinflussung durch Änderung des Kalkgehalts.

Nach Wright⁹¹⁾ und Boggs⁹²⁾ kürzen Kalziumchlorid und milchsaurer Kalk die Gerinnungszeit ab. Stomachale Einverleibung von Calcium lacticum (3–6 g durch 2–3 Tage) wurde bei Hämophilen vielfach mit Erfolg verwendet und wird neuerdings von Wright, Chantemesse⁹³⁾ und Denk⁹⁴⁾

empfohlen. Erwähnt sei hier, daß nach Netter⁹⁵⁾, Gewin⁹⁶⁾ die Serumkrankheit der Kinder durch Verabreichung von Kalziumchlorid, der mit Gerinnungshemmung einhergehende anaphylaktische Shock (Biedl und Kraus⁹⁷⁾) jedoch nach Friedberger und Hartoch⁹⁸⁾ wohl durch intravenöse Injektion von gesättigter Kochsalzlösung, aber nicht von Kalziumchlorid verhindert werden kann. Eine befriedigende Erklärung dieser Art der Kalkwirkung steht noch aus. Morawitz vermutet, daß hierbei die Konzentration der Ca-Ionen im Blute mehr ihrer optimalen Wirkung auf die Blutgerinnung nähergerückt wird.

Die von klinischer Seite durchgeführten Untersuchungen über die Gerinnungsbeschleunigung bei verschiedenen Erkrankungen (Schittenhelm⁵⁴⁾ und Lütter, Pfeiffer⁹⁹⁾) lassen bisher in keiner Weise irgendeine Gesetzmäßigkeit oder Regelmäßigkeit erkennen. Erwähnenswert ist nur, daß bei manchen Erkrankungen, wie bei akuten und chronischen Anämien, Purpura haemorrhagica, Hämophilie, der Gerinnung eine Art Sedimentierung der Formelemente des Blutes vorausgeht, so daß die Gerinnung hauptsächlich das überstehende Plasma betrifft (Weil und Claude¹⁰⁰⁾).

2. Gerinnungshemmende Prozesse.

Abweichungen des normalen Gerinnungsvermögens sind nicht allzu häufig, wenn man von klinischen Beobachtungen absieht, die bei verschiedenen Krankheitszuständen eine mehr oder minder deutliche Verzögerung der Gerinnungszeit festgestellt haben. Auch bei gesunden Menschen kommen Schwankungen nach Art der Ernährung und Tageszeit in mäßigem Grade vor. Um so mehr Interesse beanspruchen zahlreiche experimentell herbeigeführte Beeinflussungen des Blutgerinnungsvermögens. Allerdings sind wir über die Ursachen der Gerinnungsverzögerung und der Hemmung häufig nicht so orientiert, daß man jeweils unter pathologischen Verhältnissen vorkommende Hemmungen der normalen Gerinnung auf Beeinflussung des Fibrinfermentes (Thrombins) oder dessen Vorstufen oder auf eine Beeinflussung des Fibrinogens zurückführen könnte. Das Folgende soll daher nur einen orientierenden Wert besitzen.

a) Beeinflussung des Fibrinfermentes und dessen Vorstufen.

Es kann sich hierbei um eine Behinderung der Entstehung des Fibrinfermentes aus seinen Vorstufen handeln, Beeinflussung der Thrombokinasen durch Antikinasewirkungen, oder durch Beeinflussung der zur Fermentbildung nötigen Kalkkomponente oder Behinderung der Wirkung des fertigen Fibrinfermentes. Hier wären zu erwähnen die Wirkungen konzentrierter Salzlösungen, wie NaCl-, Na₂SO₄- und MgSO₄-Lösungen, welche sowohl die Fermentbildung, wie auch die Fermentwirkung behindern, und die durch Kalkfällung oder -bindung giftig wirkenden Lösungen der Oxalate, Fluoride und Citrate. Von einem gewissen pathologischen Interesse ist die gerinnungshemmende Wirkung der gallensauren Salze, des taurochol- und glykocholsauren Natron (1_2 —1 %). Ihre Wirkung entspricht der von konzentrierten Salzlösungen. Man brachte sie mit den mit der Cholämie einhergehenden schweren cholämischen Blutungen in Beziehung. Doch hat Quincke¹⁰¹⁾ bereits betont, daß die Cholate durchaus nicht in einer solchen Konzentration im Blute vorhanden sind, und auch Morawitz¹⁰²⁾ und Bierich suchen die Ursache der langsamen Gerinnung in anderen

Momenten, zumal häufig bei intensivstem Ikterus durchaus normale Gerinnungszeiten vorkommen. Aber auch die Leberschädigung an sich soll nach Morawitz und Bierich nicht die eigentliche Ursache sein, sondern irgendeine Schädigung der Gefäße und des Blutes, so daß infolge eines Mangels resp. einer verlangsamten Abgabe von Thrombokinas das cholestische Blut nur wenig Fibrinferment enthält. Zusatz von Gewebsextrakt (Leberextrakt vom Kalb) vermag in kürzester Zeit Gerinnung herbeizuführen, während für normales Blut unwirksame kleinste Mengen von Hirudin die Gerinnung cholestischen Blutes für viele Stunden hinausschiebt. Im Gegensatz zur Blutveränderung bei der Phosphorvergiftung ist weder ein Mangel an Thrombogen noch an Kalksalzen oder Fibrinogen nachzuweisen. Für eine Beteiligung der Leber scheint der Versuch von Doyon und Gautier¹⁰³⁾ zu sprechen, wonach Injektion von Rindergalle (2—3 ccm pro kg Tier) in die Vena mesaraica, nicht aber in eine periphere Vene, Ungerinnbarkeit des Blutes hervorruft. Verschieden vom Zustand des cholestischen Blutes kann hier der Zusatz von normalem Blut oder Serum die Gerinnungsfähigkeit nicht wiederherstellen. Eine weitere, hierher gehörige Erkrankung ist die Hämophilie, sie scheint in ihrem Gerinnungsmechanismus hierher zu gehören. Nach Sahli ist die Gerinnung des Blutes in Intervallen zwischen zwei Blutverlusten ganz bedeutend verlangsamt, trotz des der Norm entsprechenden Fibringehaltes (0.2—0.5 % Fibrin). Die Ursache liegt nach Sahli⁷⁴⁾ an der ungenügenden Bildung von Fibrinferment infolge Mangels an Thrombokinas; die Gefäßwand hat das Vermögen eingebüßt, an der Läsionsstelle genügende Mengen von Fermentvorstufen zu bilden, so daß, wie auch Abderhalden¹⁰⁴⁾ glaubt, nicht die Beschaffenheit des Blutes, sondern jene der Gefäßwand die Ursache des hämophilen Zustandes ist. Auch nach Morawitz und Lossen⁷⁶⁾ fehlt die Thrombokinas, weil sie entweder zu langsam von Blutplättchen und Leukocyten abgegeben wird oder an Menge zu gering ist. Gerinnungshemmende Körper waren nicht vorhanden, was auch Nolf¹⁰⁶⁾ angibt. Demnach wäre das Wesen der Hämophilie in einer chemisch ererbten Abartung des Protoplasmas, der geformten Elemente des Blutes oder der Gefäße zu suchen. Die bekannte Dünnwandigkeit der Gefäße von Hämophilen (Klebs¹⁰⁶⁾ würde damit in Übereinstimmung stehen.

In die gleiche Gruppe der Hemmungsphanomene zählt eine große Zahl von Agentien, die, zum allergrößten Teil auf dem Wege des Experiments in die Blutbahn eingebracht, eine sehr bedeutende, auf Stunden und Tage sich erstreckende Ungerinnbarkeit des Blutes herbeiführen, welche der Hauptsache nach auf Mangel des Fibrinferments resp. auf die Entfaltung einer Antithrombinwirkung zurückgeführt werden muß. In manchen Fällen, wie z. B. bei dem Peptonplasma, findet sich auch eine Verminderung des Fibrinogengehalts (Moll).

Hierher sind zu zählen die Körper der sogenannten Peptongruppe (Peptozymwirkung nach E. P. Pick und Spiro¹⁰⁷⁾, Vasodilatorwirkung nach Popielski¹⁰⁷⁾): Wüstenpepton, Aalserum, Krebsmuskel und Schneckenextrakt. Extrakte von Schleimhäuten des Magens, Darms, welche nur in vivo wirksam sind, Extrakte gewisser drüsiger Gebilde an den Lippen der Bluteigel, Gifte mancher Schlangen (Colubriden, Kobra), welche sowohl in vivo wie in vitro in gleicher Weise das Blut ungerinnbar machen vergl. oben. Den letzteren ähnliche Körper sind auch in Zecken (*Ixodes ricinus*) von Sabatini¹⁰⁸⁾ und im *Ankylostomum caninum* von Loeb und Smith (zitiert nach Morawitz) gefunden worden. Während das Hirudin nach Fuld und Spiro¹⁰⁹⁾ sowie Morawitz¹¹⁰⁾ vorwiegend das fertige Fibrinferment, das Thrombin neutralisiert, wirkt das Kobragift vorzüglich gegen die Thrombokinas, nicht gegen das Thrombin (Morawitz¹¹¹⁾).

Die Körper der Peptongruppe lösen neben der Gerinnungshemmung noch einen Symptomenkomplex aus, der durch bedeutende Blutdrucksenkung infolge peripherer Gefäßerweiterung, Leukopenie, Narkose, Immunität gegen eine nachfolgende Vergiftung, charakterisiert und am besten beim Hunde zu beobachten ist. Wie insbesondere französische Autoren nachgewiesen haben (Contejean, Gley, Gley und Pachou, Delezenne, Nolf, zitiert nach Morawitz⁵⁹), ist hier die Funktion der Leber von maßgebender Bedeutung; auf Grund von Ausschaltungsversuchen sowie Durchblutungsversuchen der Leber konnte festgestellt werden, daß ein Antithrombin analog dem Hirudin das Fibrinferment neutralisiert. Es ist von Interesse, daß nach Biedl und Kraus⁹⁷) auch das Phänomen der Anaphylaxie denselben Erscheinungskomplex auslöst wie die Körper der Peptongruppe. Dem Pepton ähnlich wirken kleine Mengen von Gewebssaft (Naunyn¹¹²), Wooldridge²¹), Conradi⁴⁷), Boggs⁹²), welche intravenös appliziert das Blut ungerinnbar machen. Nach Boggs läßt sich derartiges Plasma leicht durch Zusatz von Fibrinferment, schwerer durch Zusatz von Gewebsextrakt zur Gerinnung bringen. In ähnlicher Weise verhalten sich in vitro die durch Autolyse von Organen dargestellten gerinnungshemmenden Substanzen Conradis und das auch in vivo Gerinnungshemmung erzeugende salzsaure Histon Lilienfelds¹⁸) (aus der Thymus).

Die Gerinnungshemmung kann nach Untersuchungen von Morawitz, Fuld, Loew, Muraschew⁵⁷) an Oxalat- und Fluoridplasma zum Teil auch von einem Gegenkörper des Fibrinferments, einem Antithrombin herrühren, das auch im normalen Serum gefunden wurde. Schittenhelm und Lutter⁵⁴) vermuten, daß es sich bei gewissen Gerinnungshemmungen im Blute während der Menstruation um einen physiologischen Antikörper handelt. Christea und Denk¹¹³) konnten allerdings aus der Uterusschleimhaut keinen Hemmkörper darstellen. Wohl aber gelang es Schickele¹⁴⁴), aus Ovarium, Corpus luteum und aus Uterus sowohl in vitro wie in vivo gerinnungshemmende Preßsäfte und Extrakte darzustellen, welche für die Erklärung obiger Erscheinungen herangezogen werden könnten, wie auch durch ihren Fortfall für die nicht so seltenen Thrombosenbildungen nach Uterusexstirpationen. Bordet und Gengou¹¹⁵) konnten durch den Immunisierungsvorgang eine Anreicherung eines derartigen Antithrombins erreichen, indem Meerschweinchen mit frischem Kaninchenplasma oder -serum oder Kaninchen mit Meerschweinchenplasma vorbehandelt wurden. Das im Serum solcher Tiere erhaltene Antithrombin war imstande, die koagulierende Wirkung des Kaninchen- resp. des Meerschweinchen-serums auf das als Reagens verwendete Gänseplasma spezifisch aufzuheben. Nach Loeb und Muraschew (Morawitz⁵⁷)) soll aber die aus diesen Versuchen sich ergebende Spezifität des Fibrinferments bei den Wirbeltieren nicht so ausgesprochen sein wie die der Loebischen Koaguline, welchen dieser Autor für die Gerinnung eine Bedeutung zuspricht. Im Zusammenhang mag noch angeführt sein, daß Wendelstadt¹¹⁶) auf immunisatorischem Wege auch einen Antikörper gegen die Wirkung des Blutegel-extraktes erzeugt hat.

b) Beeinflussung des Fibrinogens.

Experimentell hat man durch die Untersuchungen von Doyon¹¹⁷) und Nolf über die Ursprungsstätte des Fibrinogens (in der Leber?) eine Reihe von Zuständen kennen gelernt, bei denen Ungerinnbarkeit des Blutes infolge

Fibrinogenschwundes eintritt. Corin und Ansiaux¹¹⁸⁾ sowie Jakoby¹¹⁹⁾ wiesen für die experimentelle Phosphorvergiftung ausgesprochenen Schwund des Fibrinogens nach, jedoch auch das Auftreten eines Ferments (L. Loeb⁵⁸⁾), welches imstande ist, sowohl Fibrin wie Fibrinogen abzubauen, ein fibrolytisches Ferment, das normalerweise nicht vorhanden ist. Nach Doyon haben auch andere mit Leberdegeneration einhergehende Vorgänge, wie z. B. Chloroformvergiftung, die Einwirkung hepatotoxischer Sera Fibrinogenschwund zur Folge. Ähnlich soll auch durch Leberexstirpation sowie durch die Ecksche Fistel das Blut ungerinnbar werden.

Analog dem früher bemerkten Parallelismus zwischen Fibrinogenmenge und Leukocytenzahl wurde bei Verminderung des Fibringehalts eine Hypoleukocytose gefunden, so bei der Peptonvergiftung. Eine merkwürdige Ausnahme ergab sich für die Leukämie, bei welcher nach Th. Pfeiffer⁷⁸⁾ trotz der Zunahme der Leukocyten keine Vermehrung, eher Verminderung des Fibrinogens besteht, nach Erben¹²⁰⁾ (lymphatische Leukämie) keine Verminderung des Fibrinogens. Außer bei einer Reihe von Erkrankungen, wie z. B. Typhus, Septikämie, langdauernden Eiterungen, erscheint die Hypinose sehr ausgesprochen bei schweren Anämien, wobei allerdings die Verminderung des Fibringehaltes mit Verminderung des Gesamtbluteiweißes einhergeht (A. Oswald¹²¹⁾).

IV. Der osmotische Druck.

Der osmotische Druck resp. die molekulare Konzentration des Blutes ist, da hierfür der Gehalt an Salzen maßgebend ist und osmotische Differenzen sich außerordentlich rasch ausgleichen, ziemlich konstant und nur in beschränkten Grenzen variabel. Nach Hamburger¹²²⁾ beträgt die Gefrierpunktserniedrigung $\Delta = 0,526^{\circ} \text{C}$ (Durchschnitt aus 47 Bestimmungen). Gryns¹²³⁾ fand $\Delta = 0,528^{\circ} \text{C}$ bis $0,533^{\circ} \text{C}$ isotonisch einer ClNa -Lösung von $0,845$ — $0,892$; Δ steht somit unter dem Mittelwerte von $-0,58^{\circ} \text{C}$ der Säugetiere. Koeppe¹²⁴⁾ fand für das Blutplasma etwas höhere Werte, von $-0,45^{\circ} \text{C}$ bis $0,57^{\circ} \text{C}$. Eine größere Anzahl von Untersuchungen (Dreser¹²⁵⁾, Korányi¹²⁶⁾, Kummel¹²⁷⁾, Strauß¹²⁸⁾) ergeben $\Delta = 0,56^{\circ} \text{C}$, mit Schwankungen zwischen $0,55^{\circ} \text{C}$ und $0,58^{\circ} \text{C}$.

Nach Koeppe (Bestimmungen an sich selbst) wechselt der osmotische Druck mit den Tageszeiten, vor und nach den Mahlzeiten zwischen $0,528^{\circ} \text{C}$ und $0,617^{\circ} \text{C}$. Das Blut der V. hepatica zeigt immer einen höheren osmotischen Druck als das der V. portae (Fano und Bottazzi¹²⁹⁾), z. B. $0,72^{\circ} \text{C}$ gegen $0,69^{\circ} \text{C}$. Auch gewisse Veränderungen in der Ernährung haben Einfluß; so wächst der osmotische Druck bei trockener Nahrung (Wettendorf¹³⁰⁾), sinkt aber nach Einführung von Wasser in den Magen rasch. Landau¹³¹⁾ beobachtete bei Milchdiät neben Verminderung des N-Gehalts des Blutes keine Änderung des osmotischen Druckes, auch nicht der anorganischen Substanzen, bei Thyreoidinverabreichung ein Absinken des Gefrierpunktes von $0,56^{\circ} \text{C}$ auf $0,54^{\circ} \text{C}$, unter gleichzeitiger Verminderung des Chlornatriumgehaltes, bei einem Eiweißverlust von $1,4^{\circ}$.

Die Raschheit des Ausgleichs illustrieren Versuche am Kaninchen, nach welchen bei der Injektion von 40 ccm destillierten Wassers in die Ohrvene

der Gefrierpunkt von $0,57^{\circ}\text{C}$ in 10 Minuten auf $0,44^{\circ}\text{C}$ absinkt, um nach einer Stunde bereits $0,54^{\circ}\text{C}$ und bald darauf — $0,56^{\circ}\text{C}$ zu erreichen. Andererseits hat die Injektion einer hypertonen ClNa -Lösung (10 prozent.) in 10 Minuten einen Anstieg auf $-1,02^{\circ}\text{C}$ zur Folge, nach 3 Stunden ist der Gefrierpunkt bereits auf $0,60^{\circ}\text{C}$ gesunken. Von den Velden¹³²⁾ sah auch beim Menschen nach Injektion von 3—4 ccm 5—10 % ClNa -Lösung keinerlei Folgen. Der Gefrierpunkt anderer Körperflüssigkeiten ist nur wenig von dem des Serums verschieden.

Auch bei Krankheiten zeigt der Gefrierpunkt im allgemeinen nur wenig Abweichungen, wenn nicht gerade solche Bedingungen gestört sind, die auf denselben einen wesentlichen Einfluß nehmen. Dahin gehört der Gasgehalt. Bereits Hamburger¹²²⁾ fand den osmotischen Druck des Blutes in der Vena jugularis beim Pferde höher als den des Blutes der Carotis. Kovacs¹³³⁾ erwies, daß der Unterschied zwischen dem Gefrierpunkte venösen und oxydierten Blutes beim Menschen $0,001$ — $0,002^{\circ}\text{C}$ betragen kann. In einem Versuche bei Durchleitung von CO_2 durch oxydiertes Blut stieg der Gefrierpunkt von $0,585^{\circ}\text{C}$ bis auf $0,835^{\circ}\text{C}$ (vergl. auch Loewy¹³⁴⁾). Dementsprechend finden sich auch Erhöhungen des osmotischen Druckes bei solchen Affektionen, welche die Atmung beeinflussen, z. B. bei Pneumonien, bei inkompensierten Herzfehlern ($0,57$ — $0,64^{\circ}\text{C}$).

Etwas erhöht findet sich der osmotische Druck bei Diabetes (Senator¹³⁵⁾, Bernhard¹³⁶⁾, Landau), $\Delta = 0,61^{\circ}\text{C}$ (Senator) bis $0,68^{\circ}\text{C}$ (Bernhard). Die Steigerung ist Folge des größeren Zuckergehalts und, wie Korányi annimmt, auch des Gehalts an Aceton und Acetessigsäure. Doch ist beim Koma keine konstante Steigerung zu finden. Bernhard fand einmal $\Delta = -0,68^{\circ}\text{C}$, ein anderes Mal $0,59^{\circ}\text{C}$.

Von der größten Bedeutung ist die Nierenfunktion. Der 24stündige Ausfall derselben würde nach angestellten Berechnungen den Gefrierpunkt von $0,56^{\circ}$ auf $0,60^{\circ}$ bis $0,31^{\circ}\text{C}$ erniedrigen durch die Ansammlung von Substanzen, welche die molekulare Konzentration erhöhen. Zur Regulation kann der Organismus (Korányi¹²⁶⁾) in solchen Fällen Wasser zurückhalten und bis zu einem gewissen Grade den Stoffwechsel beschränken. Bereits reflektorische Störungen der Nierenfunktion, wie bei Nierensteinkolik, führen zu beträchtlicher Steigerung des osmotischen Druckes. Korányi beobachtete $\Delta = 0,76^{\circ}\text{C}$. Es ist jedoch nicht richtig, daß jede Störung der Nierenfunktion mit einer Erhöhung des osmotischen Druckes einhergehe. Korányi, Strauß, Lindemann¹³⁷⁾, Landau beobachtete Fälle von Morbus Brightii mit normalem oder sogar vermindertem Gefrierpunkt, Korányi tödliche Fälle mit $\Delta = 0,55^{\circ}\text{C}$ bis $0,57^{\circ}\text{C}$, einmal sogar $0,49^{\circ}\text{C}$. Es hängt eben davon ab, ob nur Retention von Salzen und die molekulare Konzentration steigender Substanzen, oder ob auch Wasserretention stattfindet.

Bei urämischen Zuständen findet sich fast immer Steigerung, bei akuter Nephritis verhältnismäßig geringe Veränderung. Experimentell fanden Richter und Roth¹³⁸⁾ bei akuter Chromnephritis eine Erhöhung der molekularen Konzentration, ebenso Widál und Lesné¹³⁹⁾. Die Nierenfunktion dürfte auch bei anderen Krankheiten, wie bei Herzfehlern, eine Rolle spielen. Nicht gesteigert ist die molekulare Konzentration bei der Eklampsie der Schwangeren (Szili^{139a)}).

Schwere Veränderungen der zelligen Zusammensetzung des Blutes zeigen keine nennenswerten Abweichungen im osmotischen Druck. Als Beispiele

seien angeführt bei Leukämie (Rumpel¹⁴⁰) 0,59° C. bei perniziöser Anämie (Strauß¹²⁵) 0,57° C, (Landau) 0,53° C, bei einem ClNa-Gehalte von 0,58 bis 0,56 ‰.

Carrara¹⁴¹) machte auf Unterschiede in der molekularen Konzentration des Blutes zwischen rechtem und linkem Ventrikel beim Ertrinkungstode aufmerksam, indem das Blut des letzteren infolge Verdünnung durch die Ertränkungsflüssigkeit eine niedrige molekulare Konzentration zeigen wird. Beim Ertrinken im Meere wird das Umgekehrte der Fall sein. Bleiben Leichen im Wasser liegen, so entfällt natürlich ein solcher Unterschied. Revensdorf¹⁴²) hält die durch das aspirierte Wasser zustandekommende Hämolyse (Ertrinkungshämolyse) für ein besseres qualitatives Merkmal des Ertrinkungstodes; das Serum des linken Herzens zeigt höheren Hämoglobingehalt als das des rechten Ventrikels. Homberger¹⁴³) beobachtete bei einem bereits bewußtlosen und schwer zyanotischen, vom Ertrinken geretteten Kinde Hämoglobinurie, die er allerdings als Kältewirkung auffaßt.

Anhang. Die elektrische Leitfähigkeit.

Bezüglich der elektrischen Leitfähigkeit des Blutes in pathologischen Zuständen liegen nur Untersuchungen des Serums bei Chlorose und Nephritis vor (Ceconi und Micheli¹⁴⁴), Bickel¹⁴⁵)). Ebenso wenig, wie bei physiologischen Schwankungen, wie bei Ernährungsänderungen und Schwangerschaft (Farkas und Scipiades¹⁴⁶)) zeigen sich hierbei wesentliche Abweichungen von der Norm $k = 0,00100 - 0,00132$ (18° C.) Für die Fälle von Nephritis, die gleichzeitig Erhöhung des osmotischen Druckes zeigen, läßt dies den Schluß zu, daß die Vermehrung der Moleküle auf Häufung von Nichtelektrolyten oder organischen Substanzen beruhe.

Literatur.

- 1) Hammarsten, Pflügers Arch. XI, 508.
- 2) Béchamp, Journal de pharm. et de chém. XXV.
- 3) Dastre, Arch. de phys. 7. II, 408.
- 4) E. Ludwig, Centralbl. f. med. W. 1871.
- 5) J. Mauthner, Annal. d. Chem. 1874.
- 6) Burdon-Sanderson, Handbook f. phys. Labor. S. 168.
- 7) Alex. Schmidt, Blutlehre 1892, f. C. W. Vogel, Leipzig.
- 8) Brücke, Virch. Arch. 1857. XII.
- 9) E. Freund, Jahrbücher d. k. k. Gesellschaft in Wien. 1886.
- 10) J. B. Haycraft, Journal of anat. and phys. XXII, 172.
- 11) Haycraft u. Carlier, Brit. med. H. 1888. II, 229.
- 12) Buchanan, Proc. of the Philos. Soc. of Glasgow. 1844. II.
- 13) Groth, Inaug.-Diss. Dorpat 1884.
- 14) Rauschenbach, Inaug.-Diss. Dorpat 1883.
- 15) E. Freund, Jahrb. d. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. 1888. XV.
- 16) Arthus u. Pagès, Arch. d. phys. norm. et path. V, 779; C. r. 712.
- 17) Pekelharing, Untersuchungen über das Fibrinferment. 1892.
- 18) Liienfeld, Zeitschr. f. phys. Chem. 1895. XX.
- 19) Hammarsten, Zeitschr. f. phys. Chem. 1895. XXII.
- 20) Halliburton, Journ. of phys. 1880. IX, 229.
- 21) Wooldridge, Du Boys-Reymonds Arch. 1882. 1883. XIV. — Die Gerinnung des Blutes, übersetzt von M. v. Frey. Leipzig 1891.
- 22) Wright, The Lancet 1892.
- 23) J. Loeb, The medic. News. New York 1903.
- 24) Fuld, Centralbl. f. Phys. 1903. XVII.

- 25) **Morawitz**, Hofm. Beitr. 1903. **IV**, 383.
- 26) **E. Freund**, Int. Phys. Kongr. 1910.
- 27) **Iscovesco**, C. r. soc. biol. 60.
- 28) **Nolf**, Arch. intern. phys. 1906. **IV**.
- 29) **Friedmann** u. **Friedenthal**, Zeitschr. f. exp. Path. 1906. **III**.
- 30) **E. Freund**, Wiener med. Blätter. 1891. **LII**.
- 31) **Haycraft**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1884. **XVIII**.
- 32) **Wendelstadt**, Arch. int. de Pharm. et de ther. **IX**, 5 u. 6.
- 33) **Schmidt-Mühlheim**, Arch. f. Anat. u. Phys. 1880.
- 34) **Pollitzer**, Journ. of Phys. **VII**.
- 35) **Fiquet**, C. r. soc. biol. 1897. **XLIX**.
- 36) **E. P. Pick** u. **Spiro**, Zeitschr. f. phys. Chem. 1900. **XXXI**.
- 37) **Popielski**, Pflügers Arch. 128.
- 38) **Spiro** u. **Ellinger**, Zeitschr. f. phys. Chem. **XXIII**, 14. Siehe auch **Dastre** u. **Floresco**, C. r. soc. biol. **L**, 20—22.
- 39) **Shore**, Journ. of phys. 1890. **XI**.
- 40) **Contejean**, Arch. de phys. 5. **VII**.
- 41) **Fano**, Arch. f. Anat. u. Phys. 1881.
- 42) **Athanasiu** u. **Carvalho**, C. r. 48.
- 43) **Dastre** u. **Floresco**, C. r. 1898.
- 44) **Delezenne**, Soc. Biol. **XLIX**, 42 u. 218.
- 45) **Gley** u. **Le Bas**, Arch. d. Phys. **XVII**, 898.
- 46) **T. Zaleski**, Jahresber. f. Th. Ch. 1898.
- 47) **Conradi**, Hofm. Beitr. **I**, 136.
- 48) **Landau**, Berl. klin. Wochenschr. 1904. **XXII**.
- 49) **Pugliese**, Fol. haemat. 1905. **II**, 80—81.
- 50) **Halliburton** u. **Pickering**, Journal of Phys. **XVIII**.
- 51) **Grimaux**, C. r. **XCIII**, 771—773.
- 52) **Nolf**, Arch. int. d. phys. 1905. **III**, 1—43; Bulletin de l'acad. des sciences de Belg. 1906. 71—87; Arch. int. de phys. 1906. **IV**, 165—213; Arch. int. de phys. **VI**, 1, 2, 3.
- 53) **N. Panlesco**, Arch. d. Phys. **IX**, 21—28.
- 54) **Schittenhelm** u. **Lütter**, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 1896. **II**, 562.
- 55) **R. von den Velden**, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1911. **VIII**, 483.
- 56) **Morawitz** u. **Bierich**, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1907. **LVI**, 115.
- 57) **Morawitz**, Die Gerinnung des Blutes in Oppenheimers Handb. d. Biochemie Bd. 92. **II**, 67.
- 58) **A. E. Wright**, Brit. Med. Journ. 1893. **II**, 233.
- 59) **P. Morawitz**, Ergebnisse d. Phys. Asher-Spiro. 1905. **IV**, 371.
- 60) **P. Mathes**, Verh. d. Deut. Ges. f. Gyn. in Münchner Med. Wochenschr. 1911. S. 1003.
- 61) **O. Fellner**, Zentralbl. f. Phys. 1909. **XXIII**, 347.
- 62) **Landau**, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 21.
- 63) **Moldovan**, Deutsche Med. Wochenschr. 1911.
- 64) **Silbermann**, Virchows Archiv. **CXVII**, 288.
- 65) **Welti**, Zieglers Beiträge. **IV**, 519.
- 66) **Wilms**, Mitt. aus d. Grenzgebieten d. Med. u. Chemie. 1901. **VIII**, 393.
- 67) **Falkenberg**, Dissertation Marburg 1890. Virchows Archiv. 1891. **CXXIII**, 567.
- 68) **Kobert**, Lehrbuch d. Intoxikationen. 1893. S. 459.
- 69) **Nasse**, Wagners Handwörterbuch d. Physiol. **I**.
- 70) **Von den Velden**, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1909. **LXI**, 37.
- 71) — Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1909. **VII**.
- 72) — ebenda. 1911. **VI**, 483.
- 73) **K. Bürker**, Arch. f. d. ges. Physiol. 1904. **CII**, 36; **CXII**, 452.
- 74) **Sahli**, Zeitschr. f. klin. Med. 1905. **LVI**, 254.
- 75) **P. Nolf**, Le Scalpel et Liège Médical. **LXI**, 73 u. 85.
- 76) **Morawitz** u. **Lossen**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **ICIV**, 110.
- 77) **L. Moll**, 2. Wiener klin. Wochenschr. 1903. S. 1215.
- 78) **Th. Pfeiffer**, Zeitschr. f. klin. Med. **XXXIII**, 215.

- Th. Pfeiffer, Zentralbl. f. inn. Med. 1904. S. 809.
- 79) Langstein u. Mayer, Hofmeisters Beitr. V.
- 80) P. Th. Müller, Hofmeisters Beitr. VI, 454.
- 81) Morawitz u. Rehn, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. LVIII, 141.
- 82) Mathews, Amerikan. Journ. of Physiol. 1899. III, 53.
- 83) Nolf, Arch. intern. de Physiol. 1905/06. III, 1.
- 84) L. Moll, Hofmeisters Beitr. IV, 575.
- 85) Boltensern, Würzburger Abhandl. 1903. III. Heft 5.
- 86) H. Grau, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. CI, 150.
— Deutsche Med. Wochenschr. 1910. Nr. 27.
- 87) Pekelharing, Zentralblatt f. Physiol. 1895. IX. Nr. 3.
— Biochemische Zeitschr. XI, 1.
- 88) Noc (unter Calmette) Ann. de l'Institut Pasteur. 1904. XVIII, 387.
- 89) Calmette, Les serpents venimeux. Paris 1908.
- 90) Martin zitiert nach E. Faust „Die tierischen Gifte“. Braunschweig 1906. S. 79.
- 91) Wright u. Paramore, Lancet 83. 1905. S. 1086.
- 92) T. Boggs, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. LXXIX, 539.
- 93) Chantemesse, Bulletin de l'Academie de Méd. LXI, 87.
- 94) W. Denk, Wiener klin. Wochenschr. 1910. S. 303.
- 95) Netter, Compt. rend. Soc. Biol. 1905 u. 1907.
- 96) Gewin, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 2670.
- 97) Biedl u. Kraus, Wiener klin. Wochenschr. 1909 u. 1910. Nr. 11.
- 98) Friedberger u. Hartoch, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1909. III, 581.
- 99) Th. Pfeiffer, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. V, 225.
- 100) P. E. Weil u. O. Claude, C. r. de la Soc. de Biol. LXIV, 125.
- 101) Quincke u. Hoppe-Seyler, Die Krankheiten der Leber in Nothnagels Handb. 1899.
S. 72.
- 102) Morawitz u. Bierich, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. LVI, 115.
- 103) Doyon u. Gautier, Compt. rend. Soc. Biol. LVI, 859 u. 924.
- 104) Abderhalden, Ziegler's Beitr. z. allg. Path. u. path. Anatomie. 1903. XXXV.
- 105) P. Nolf, zitiert nach Mahly's Tierheilkunde. XXXVIII, 167.
- 106) Klebs, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1896.
- 107) Pick u. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chemie. XXVIII.
- 108) Sabatini, zitiert nach Morawitz.
- 109) Fuld u. Spiro, Hofmeisters Beitr. 1904. V, 171.
- 110) Morawitz, Arch. f. klin. Med. 1903. IV, 79.
- 111) — ebenda. LXXX, 340.
- 112) Naunyn, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1873. I, 1.
- 113) Christea u. Denk, Wiener klin. Wochenschr. 1910.
- 114) G. Schickele, Münchn. Med. Wochenschr. 1911. S. 123.
- 115) Bordet u. Gengou, Annales de l'Inst. Pasteur. 1901. XV.
- 116) Wendelstadt, Archiv intern. de Pharmacodyn. et de ther. IX. Heft 56.
- 117) Doyon, Compt. rend. soc. biol. LVIII, LX u. LXII.
- 118) Corin u. Ansiaux, Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin. III, 434.
- 119) H. Jakob, Zeitschr. f. physiol. Chemie. XXX, 174.
- 120) Erben, Zeitschr. f. klin. Med. 1900. XL, 282.
- 121) A. Oswald, Lehrb. d. chem. Pathol. 1907. S. 186.
- 122) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1904.
- 123) Gryns, Pflügers Arch. 1896. LXIII.
- 124) Koeppe, Pflügers Arch. 1897. LXVII, 189.
- 125) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892. XXIX, 303.
- 126) A. v. Korányi, Zeitschr. f. klin. Med. 1897. XXXIII, 42; 1898. XXXIV.
- 127) Kümmel, Münch. med. Wochenschr. 1900. S. 1525.
- 128) H. Strauß, Zeitschr. f. diätet. u. physiol. Therap. 1903. VIII.
- 129) Fano u. Botazzi, Ergebnisse d. Physiologie 1908. VII, 361; Handb. f. Physik,
Chemie u. Med. v. A. Korányi u. P. Richter.
- 130) Wettendorf, Travaux du laborat. Solway. 1902. IV, 353.
- 131) Landau, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903. LXXVIII, 458.
- 132) Von den Velden, Kongr. f. inn. Med. 1910. S. 150.

- 133) **Kovács**, Berl. klin. Wochenschr. 1902. S. 263.
- 134) **A. Loewy**, ebenda. 1903. S. 23.
- 135) **Senator**, Deutsche med. Wochenschr. 1900.
- 136) **Bernhard**, Les méthodes d'exploration de la perméabilité rénale. Paris. — La cryoscopie et ses applications cliniques, Revue de méd. 1902.
- 137) **Lindemann**, Deut. Arch. f. klin. Med. 1906. **LXV**, 1.
- 138) **Richter** u. **Roth**, Berl. klin. Wochenschr. 1899. S. 657 u. 683.
- 139) **Widal** u. **Lesné**, Traité de pathol. gén. **VI**.
- 139a) **A. Szili**, Berl. klin. Wochenschr. 1900. S. 947.
- 140) **Rumpel**, Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 233. 1903. S. 19.
- 141) **Carrara**, Arch. per le sc. med. **XXV**.
- 142) **Revensdorf**, Münchn. med. Wochenschr. 1905. S. 496.
- 143) **F. Homberger**, Zeitschr. f. klin. Med. **LIII**, 189.
- 144) **Cecconi** u. **Micheli**, Arch. p. l. scienze mediche. 1902. **XXVI**, 427.
- 145) **Bickel**, Deutsche med. Wochenschr. 1902. **L**.
Bickel u. **Fraenkel**, Zentralbl. f. Stoffwechsel. 1902. **VII**. Siehe auch **Richter**.
Charité Annal. 1903. **XXVII**, 241 und **Engelmann**, Münchn. med. Wochenschr. 1903.
- 146) **Farkas** u. **Scipiades**, Pflügers Arch. 1903. **XCVII**, 577. Siehe auch **Korányi**. Phys. Chem. u. Med. **II**. Leipzig 1908.

V. Pathologie der roten Blutkörperchen.

I. Form und feinerer Bau.

Die roten Blutkörperchen des Menschen sind wie die der Warmblüter runde, bikonkave, kernlose Scheiben von zirka $7\ \mu$ Durchmesser ($6-9\ \mu$), erscheinen daher von der Seite gesehen bisquitförmig. Sie besitzen eine große Elastizität und sind dadurch außerordentlich passiver Gestaltsveränderungen durch Druck (beim Durchgang durch feinste Lücken, Filter etc.) fähig, mit ungeschädigter Rückkehr zur ursprünglichen Form. Weidenreich¹⁾, dem sich Schridde²⁾, Bonnet, Stöhr, Schleip³⁾, Radasch⁴⁾ (nach Schnittpräparaten) anschlossen, nimmt eine Glocken- resp. Napfform an auf Grund des Verhaltens der roten Blutkörperchen in wirklich isotonischen Lösungen, auch mit Kolloiden und Gelatine; das normale Serum, in dem die roten Blutkörperchen Scheibenform besitzen, sei hypertonisch. Maragliano beobachtete Glockenformen an bei einer Temperatur von 26° und 29° in der feuchten Kammer gehaltenen Blutkörperchen. Nach Orsós⁵⁾ ist dieselbe zumeist das Resultat einer asymmetrischen, mäßigen Quellung (z. B. Formalinlösungen), kann aber wahrscheinlich auch infolge von Verminderung der Gestaltelastizität des Protoplasmas entstehen. Nach David⁶⁾, einem Schüler Rolletts, wäre die Napfform überhaupt nur der Ausdruck optischer Effekte, was Löhner⁷⁾ für die in den Kapillaren wahrzunehmenden Glocken annimmt, während in den Deckglaspräparaten verschiedene Schädigungen, namentlich Wärmewirkung und ungleichmäßige Diffusionsvorgänge diese Form veranlassen. Albrecht⁸⁾ hat das Übergehen in die Glockenform bei Schädigung der Oberflächenschicht schon durch physiologische Kochsalzlösung beobachtet: Wärme kann in hohem Maße eine solche Schädigung verursachen. Sehr häufig erscheinen die roten Blutkörperchen in Geldrollen angeordnet, wofür die Ursachen in Verklebung, Flächenattraktion (Heidenhain^{9a)}, Veränderung der Oberflächenspannung, in Saugwirkungen (Orsós), in Gerinnungsercheinungen, auch in einer Art Agglutination gefunden werden.

Der feinere Bau der roten Blutkörper ist noch immer strittig, ja heute vielleicht mehr als vor einem Dezennium, wo man sich mit der Vorstellung von einem formgebenden Stroma (Rollett) oder Diskoplasma (Ehrlich), Spongionplasma (Pappenheim), in welches das Hämoglobin eingelagert sei, schon ziemlich abgefunden hatte. Die Vorstellungen vom Bau des Zellprotoplasmas, nicht minder die in irgendeiner Form bestehende Anschauung, daß die roten Blutkörper aus farblosen protoplasmatischen Zellen hervorgehen, lagen dieser Anschauung ebenso zugrunde als die zahlreichen Beobachtungen bei der Einwirkung verschiedener Reagentien und anderer Schädlichkeiten.

Die in hypotonischen Lösungen und auch sonst bei überlebenden Blutkörperchen auftretende Maulbeerform, Stechapfelform sind zweifellos Schrumpfungsercheinungen, welchen in der Regel ein eigenartiger Fältelungsprozeß (Orsó's) vorausgeht, der auf das Vorhandensein einer äußerstdünnen, widerstandsfähigen, einer raschen Zusammenziehung unfähigen Membran schließen läßt. Auch durch Entladungsschläge der Leydner Flasche (Rollett⁹⁾) durch Kondensatorentladungen entstehen derartige Bildungen auch an durch CO vergifteten Körperchen.

Die gequollene Masse, welche als Rest nach der Lyse übrig bleibt, verdichtet sich bei Durchleitung von CO₂, oder Zusatz von Jodtinktur, von sauren Salzen; dabei kann wieder die Form der Blutkörperchen erscheinen; diese sind mit Methylviolett färbbar und stellen das Gerüst der roten Blutkörper dar; diese enthalten somit eine Substanz, die in Wasser nicht löslich ist, wenigstens nicht innerhalb einer gewissen Zeit. Bei starker Vergrößerung machen diese Gebilde den Eindruck von leeren Blasen, welche Löcher und Falten zeigen, sind nicht Scheiben, sondern Hüllen.

Ebenso wie diese Veränderungen Folgen der Isotoniestörung sind, so sind es auch die einst von Brücke, Stricker, Hünefeld und Hensen (v. Ebner¹⁰⁾) in Salzlösungen erhaltenen Bilder, aus denen Brücke auf die Existenz eines glashellen Anteils, des Oikoids und eines protoplasmatischen um den Kern sich zusammenziehenden Zooids geschlossen hatte; ebensowenig wie es sich hier um vitale Kontraktionsvorgänge handelt (Knoll¹¹⁾), ist dies bei den Maulbeer- und Stachelformen der Fall, die einmal auch so erklärt wurden.

Für die Hünefeld-Hensenschen Bilder nimmt Dehler¹²⁾ an, daß es sich hierbei um einen der pflanzlichen Plasmolyse ähnlichen Prozeß handle. Denn Dehler konnte bei Blutkörperchen von Hühnerembryonen einen Randreifen nachweisen, der von Arnold für die Blutkörperchen von Amphibien bestätigt wurde. Meves¹³⁾ nimmt außerdem an den Blutkörperchen vom Salamander eine streifige fibrilläre Membranstruktur an, die von Weidenreich aber als Ausdruck einer Fältelung infolge Hämoglobinaustritts gedeutet wird.

Albrecht schloß aus dem Auftreten von Myelinfiguren bei der Auflösung der roten Blutkörperchen unter Alkalizusatz, ähnlich wie an Fetttropfen in einer Sodalösung (Barth, Quincke) Fortsätze und Kugeln entstehen und sich abschnüren, auf eine aus fettartigen Stoffen bestehende Oberflächenschicht, Membran; zu einer durch Alkali ausgelösten Veränderung gehört auch die Beobachtung von Arnold¹⁴⁾, wonach sich unter 10 % Jodkalilösung sehr feine cilienartige Fortsätze mit Bewegungsercheinungen an der Oberfläche der roten Blutkörperchen entwickeln; die von Maragliano und Castellino¹⁵⁾ beobachteten Formveränderungen mit amöboiden Bewegungen, Tentakelbildung usw. als Folgen regressiver Veränderungen des Protoplasmas erkannt, von Hayem für Kontraktilitätserscheinung gehalten, dürften auch hier anzureihen sein.

E. Albrecht spricht sich gegen die Vorstellung einer elastischen Membran aus; er glaubt, daß die roten Blutkörperchen in ihrer Oberfläche flüssig sein müssen, wodurch ihr Zerschnüren in hämoglobinhaltige Teilstücke und Abrundung zu Kugeln leicht erklärlich wäre. Auf den Myelincharakter möchte Albrecht auch die Dellenform der roten Blutkörperchen zurückführen.

Das Studium der osmotischen Veränderungen und der dabei auftretenden Auflösung der roten Blutkörperchen führte Hamburger¹⁶⁾ zur Annahme einer äußeren

permeablen Membran neben dem protoplasmatischen Netzwerk im Innern, und Koepppe¹⁷⁾ formulierte seine Vorstellung dahin, daß die roten Blutkörperchen eine elastische, semipermeable Wand oder Membran besäßen; die verschiedenen Schädigungen, welche zum Austritt des Hämoglobins führen, standen damit in Übereinstimmung: die fettartigen Membranstoffe können durch Wärme schmelzen, durch Alkali verseift, durch fettlösende Stoffe gelöst werden.

Es ist kein Zweifel, daß für die Erklärung der physikalischen Eigenschaften der Permeabilität der roten Blutkörperchen und für den Austritt des Hämoglobins die Vorstellung einer Membran sehr wertvoll war; dabei ist es aber noch immer möglich, daß es sich nicht um eine isolierte histologische Membran, sondern um eine membranartige Differenzierung eines Stromas handle, welche man nach Schultze¹⁸⁾ als Crusta bezeichnen müßte, zu welcher Anschauung auch v. Ebner¹⁹⁾ gelangt war.

Nach Weidenreichs eingehenden Erläuterungen über diese Frage bestehen die roten Blutkörperchen aus einer protoplasmatischen, zähflüssigen, farblosen, homogenen, anatomisch und physiologisch vom Inhalte geschiedenen Membran und einem gelben, flüssigen, hauptsächlich eine Hämoglobininlösung darstellenden Inhalt, dem Endosoma, wobei er das Beispiel eines gefüllten und eingedrückten Gummiballons (Napfform) gebraucht.

Pascucci¹⁹⁾, ein Anhänger der Membrantheorie, führt die chemische Konstitution als Argument dafür an, daß dem Stroma eine Membrannatur zukomme. Nach ihm bestehen die Stromata zu $\frac{2}{3}$ aus in Wasser und Kochsalzlösung unlöslichen Eiweißstoffen, zu etwa $\frac{1}{3}$ aus Lecithin, Cholesterin und geringen Mengen anderer in Alkohol, Äther, Chloroform löslicher Substanzen. Den hohen Gehalt an Cholesterin und Lecithin findet er analog dem der Markscheide des Nerven, wo diese Stoffe, ebenfalls in einem eiweißähnlichen Gerüste verteilt, den wichtigsten Bestandteil bilden. Jedenfalls kommt man, so meint Pascucci, zu der Vorstellung, daß selbst, wenn man an der Stromatheorie festhalten will, die Oberflächenschichte des vermeintlichen Stromas für das Festhalten der Blutfarbstofflösung von wesentlich anderer Bedeutung sein muß als das innere Gerüst, so daß man dieser Schichte, die demnach doch eine von dem übrigen Stroma verschiedene Membran darstellt, eine besondere physiologische Funktion zuschreiben muß. Damit ist diese Schichte der Plasmahaut mit der lipoiden Schichte anderer Zellgebilde in eine Linie gerückt.

Was übrigens die Lipoidnatur der Plasmahaut anbelangt, so bringen Nathanson, Höber²⁰⁾ auch Argumente dafür, daß mit Rücksicht auf ihre Durchlässigkeit für lipoidlösliche Verbindungen, für Wasser und Salze und ihre Undurchlässigkeit für alle übrigen Substanzen (z. B. Zucker) die Plasmahaut eine Art Mosaik sei, in dem ein Teil der Bausteine aus unquehbaren für H₂O impermeablem Cholesterin, ein anderer Teil aus einem protoplasmatischen Materiale besteht, das die Eigenschaften der typischen Traubeschen semipermeablen Membranen besitzt. Nach Höber²⁰⁾ sprechen für Eiweiß in der Plasmahaut 1) die Giftigkeit der Schwermetalle, 2) die Ähnlichkeit des Einflusses der Leichtmetallsalze auf die Zellen wie auf die Eiweißkörper, 3) die Labilität der Plasmahäute, welche sich in Veränderungen ihrer Eigenschaften äußert, die mit dem Absterbevorgang Hand in Hand gehen, welcher besser mit der Annahme leicht veränderlicher Eiweißkörper im Aufbau zusammengeht als mit den relativ resistenten Lipoiden.

Gegen die Vorstellung von einer fettähnlichen Membran wird übrigens

mehrfach Einspruch erhoben, so von Gryns²¹⁾, welcher u. a. auf die mangelhafte Sichtbarkeit der Stromata gegenüber dem großen Lichtbrechungsvermögen von Lipoiden aufmerksam macht, von Pascucci, der eine aus unlöslichem aber quellbarem Eiweiß bestehende Membran, die von einem Cholesterinlezipithingemisch durchtränkt sei, annimmt. v. Knafl-Lenz²²⁾ kommt auf Grund seiner Untersuchungen über Cytolyse beim Seeigeli zum Schlusse, daß das Protoplasma reich an Lipoiden ist, während die Membran aus nicht löslichem und wenig oder gar nicht quellbarem Eiweiß bestände; jeder chemische oder physikalische Eingriff, der die Protoplasmalipide verflüssigt, würde zur Quellung des nunmehr lipoidfreien Protoplasmas führen, wobei es auch zum Platzen der Membran kommen kann.

Für das Bestehen eines „blasenartigen“ Zellbaues nach Weidenreich sprechen neuere Untersuchungen bei Protozoen; so fand Prowazek²³⁾ bei einem Flagellaten (*Colpidium*) das Endoplasma wie ein Hydrosol, in welchem Granula sekundärer Art, Nahrungsvakuolen usw. suspendiert sind; es fehlt ihm jegliche Elementarstruktur. Allerdings müßte bezüglich der roten Blutkörperchen noch betont werden, daß ein solcher „blasen“artiger Bau nur für den vollständig fertigen, vielleicht auch älteren Erythrocyten gelten würde, für welchen Pascucci im Anschluß an Weidenreich annimmt, daß bei demselben infolge der Involution des ursprünglichen Protoplasmas am Stroma eine bis zur Membranbildung führende Isolierung annähernd verwirklicht wäre.

Weidenreich gibt an, bei Eisenhämatoxylinfärbung an Blutkörperchen eine Membran nachgewiesen zu haben; dabei kann der Inhalt sogar Kristalle enthalten, welches Vorkommnis schon von Kühne²⁴⁾ beobachtet worden ist und künstlich am Rattenblut durch Behandlung mit Chloroform (Boruttau²⁵⁾) leicht hervorzurufen ist; auch das Vorkommen beweglicher Parasiten (*Malaria*) im Innern der roten Blutkörperchen wird als Beweis für einen derartigen Bau angeführt.

Auch Loewit²⁶⁾ konnte nach Vorbehandlung der Trockenpräparate mit methylalkoholischen Lösungen von Säurefuchsin, Orange bei Nachfärbung mit Toluydinblau oder Methylenblau an den Erythrocyten eine Membran darstellen. Dies gelang auch an hämoglobinfreien oder -armen (den Erythroblasten Loewits), so daß man damit eine Abgrenzung gegen hämoglobinfreie Zellen anderer Art finden könnte. Trotzdem hält Loewit auch die Existenz eines Stromas noch nicht für ausgeschlossen, im Gegenteil, es könnten beide Bildungen nebeneinander bestehen.

Immerhin gibt es Erscheinungen, welche sich mit einer selbständigen histologischen Membran nicht vereinen lassen: so das Zusammenfließen der Erythrocyten unter der Wirkung von Entladungsschlägen (v. Ebner, Löhner), das Auftreten von Bruchstückchen, welche man bei Druck, Stoß auf Blutkörperchen erhält (v. Vitschgau²⁷⁾, Löhner⁷⁾), ähnlich auch der Zerfall in Bröckel durch Einwirkung höherer Temperaturen ohne sofortigen Hb-austritt. Nach Rywosch²⁸⁾ soll zwar das mechanische Zerreiben mit Sand zur Zerstörung und Auflösung des Farbstoffes ausreichen; die Meltzerschen²⁹⁾ Schüttelversuche werden auch so gedeutet, obwohl der Autor selbst angibt, daß die Hämolysse gelegentlich erst nachfolgt, ja daß selbst geschüttelte Blutkörperchen der spontanen Lyse im Brutkasten weniger rasch unterliegen können als nicht geschüttelte, also in gewissem Grade resistenter geworden sind.

Allerdings kann man nicht ausschließen, daß durch das Trauma (bei Stoß auf das Deckglas) Erstarrungen und Koagulationen des eiweißhaltigen Hämoglobins zustande kommen, wie bei anderen Arten von Protoplasma, und daß ferner etwas ähnliches auch bei Hitzewirkung der Fall ist.

Weidenreich führt gegen obige Einwürfe an, daß Zerteilung und Zusammenfließen sehr leicht denkbar sind, wenn man sich die Membran zähflüssig und aus einer fettartigen Substanz bestehend vorstellt. Es scheint aber das Vorhandensein einer plastischen Substanz für den Inhalt näher zu liegen als das einer Flüssigkeit, und man wird den Begriff Membran doch dahin zu modifizieren haben (Löhner³⁰), daß es sich nicht um eine solche im histologischen Sinne, sondern um eine physikalische Membran in Form einer etwas festeren, einem Exoplasma vergleichbaren handle. Auch das Endosoma wäre als eine sehr elastische, halbflüssige Substanz, nicht gerade als Flüssigkeit aufzufassen.

Für den feineren Bau der Erythrocyten kommen aber außer der Frage nach einer nachweisbaren Membran, einem darstellbaren Stroma auch noch die nach dem Vorhandensein einer Kernsubstanz oder von Kernresten, bei manchen Autoren als „Nukleotide“ oder Innenkörper bezeichnet, und alle jene Bildungen in Betracht, welche von verschiedenen Autoren mit Strukturen oder Resten solcher in Beziehung gebracht wurden; es sind dies verschiedene, meist basisch sich färbende Körperchen, Granulationen und filamentöse Substanzen, die zum Teil auch vital färbbar sind.

Als „nukleare“ Substanzen wurden von Engel, Lavdowsky³¹), Arnold³²) auch von Loewit²⁶) Gebilde im Innern der roten Blutkörperchen bezeichnet, welche als Kernreste oder als ein Umwandlungsprodukt des Kernes betrachtet wurden (vgl. hierzu Warburg und Morawitz S. 61). Nach Arnold besteht das rote Blutkörperchen aus einer Zellwandschicht und einem Innenkörper, der aus dem Paraplasma mit dem Hb und einer granulierten Masse, dem Nukleoid, dem Umwandlungsprodukt des früheren Kernes zusammengesetzt ist; in der nukleoiden Substanz vorkommende glänzende, dunkle Körner wurden als Paranuklearkörperchen (Bremer³³) selbst als Centrosomen (Bremer) gedeutet. Auch Schwalbe und Solley³⁴) halten an dem bei Schädigung oder Verlust des Hb auftretenden granulären Bau als einer Struktur fest, wie Foà³⁵), Arnold, Hayem. Nach der ausführlichen Darstellung Weidenreichs³⁷) wären alle diese Gebilde als Kunstprodukte zu bezeichnen, die teils auf färberische Eigentümlichkeit der Erythrocytenmembran oder auf schlechte Fixation oder auf Reagentien zurückzuführen wären, oder überhaupt einer Mißdeutung der zentralen Depression entspringen. Orsos⁵) glaubt, daß Reste der Kernhöhle ihnen zugrunde liegen. Neuerdings hat sich Loewit mit diesen Bildungen beschäftigt. Er hält sie sicher nicht für Artefakte, glaubt aber auch eine Beziehung zum Kern bzw. Entkernung abweisen zu können und möchte Beziehungen suchen zur Alterung, zum physiologischen und pathologischen Zelluntergang (minimales Vorkommen im Embryonalblut, auffallende Zunahme an Größe und Zahl bei Anämien, besonders perniziösen). Auch glaubt Loewit Beziehungen zur basophilen Granulation zu finden. Außer einem Granulum, welches Loewit auch bei Dunkelfeldbeleuchtung sieht, und welches allem Anscheine nach dem Jolly^{32a})-Schmauchschen³⁵) Körperchen entspricht, dürfte die übrige Granularsubstanz mit der vital färbbaren in Beziehung stehen, worauf auch eine Schlußbemerkung Loewits hindeuten könnte.

Der Hb-freie Innenkörper wird vielfach (Engel, Pappenheim³⁶), Hirschfeld³⁹)) mit den Blutplättchen in Beziehung gebracht, wofür die gelegentliche blasse Färbbarkeit von plättchenähnlichen Gebilden in den roten Blutkörperchen (von Naegeli für Überlagerung solcher erklärt), auch beobachteter Austritt als Beweis angeführt wird. In jüngster Zeit hat Schilling⁴⁰) aus der Untersuchung zunächst auch gequollener und teilweise hämolytischer Blutkörper

und im Zusammenhang mit dem Plättchengehalt einen ziemlich komplizierten Bau der roten Blutkörperchen konstruiert; darnach wäre dasselbe eine vollständige Zelle mit einem Kernäquivalent.

Durch vitale Färbung sind von verschiedenen, namentlich italienischen Autoren Körnchen- und Fadenstrukturen erkannt worden. Pappenheim⁴¹⁾ hat diese zahlreiche Literatur, in welcher es an Mißverständnissen nicht mangelt, mehrmals kritisch besprochen; er erkennt folgende 3 Bildungen als unterscheidbar an.

1. Die von Israel und Pappenheim⁴²⁾ mit Neutralrot beim Embryo, von Horsley⁴³⁾, Foà⁴⁴⁾ und Cesaris-Demel⁴⁵⁾ beim Menschen im Venenblut gefundenen roten Körnchen, die namentlich bei anämischen Zuständen vermehrt vorkommen (eine saure Körnelung, auch Erythrophilie genannt).

2. Die von Poggi⁴⁶⁾, Rosin u. Bibergeil⁴⁷⁾, Cesaris-Demel beschriebene, nur bei vitaler Kresylblaufärbung auftretende, metachromatische, als rote Körner oder Tropfen (Poggi) erscheinende Substanz. *Substantia metachromatica granularis*, endlich hat

3. Cesaris-Demel eine auch bei vitaler Kresylblaufärbung sichtbare, rötlich-bräunliche oder blaue (alkal.) Fadenstruktur kennen gelehrt, die *Substantia granulofilamentosa* (auch Cyanophilie). Ferrata⁴⁸⁾ hat diese Substanzen genauer differenziert; sie finden sich auch in Normoblasten. Demel beschrieb nach dem Verhalten zum Farbstoff und nach der Körnelung resp. Netzbildung drei Substanzen A, B, C, welche, wie sie im embryonalen Blute am deutlichsten sind, auf die Jugend der Blutzellen (Baradulin⁴⁹⁾) hindeuten, wenn sie aber in ihrer Form, Färbbarkeit und in ihrem gegenseitigen Verhältnisse geändert sind, auf einen degenerativen Prozeß hinweisen. Arrigoni unterscheidet eine orthochromatische und eine metachromatische Substanz.

Während diese Körnerstrukturen, wie angeführt, von zahlreichen Autoren für hämoglobinfreie Anteile oder Reste des Spongionplasmas gehalten wurden, von einzelnen (Arrigoni⁵⁰⁾) auch für Kernreste (die metachromatische Substanz), hält Pappenheim diese vital färbbaren Substanzen für Elemente lipoider Natur, welche der Lipoidmembran speziell basoplasmatischer oder polychromatischer Erythrocyten angehören; die Färbungsverhältnisse lipoider Substanzen (Aschoff, Dietrich) würden dafür sprechen. Auch Hertz⁵¹⁾ (Literatur) ist der Überzeugung, daß es sich nicht um präformierte Strukturbestandteile handelt, immerhin könnte reichliches Vorkommen granulierter Zellen auf eine intensive Tätigkeit des Knochenmarkes schließen lassen; pathologische Bedeutung besitzt diese Granulierung nicht; sie findet sich konstant beim Gesunden, was mit allen Tatsachen ihres Zustandekommens übereinstimmt. Zum Teil sind diese in frischen Präparaten darstellbaren Bildungen in den roten Blutkörperchen wohl auch identisch mit den Degenerationen bei der Gerinnung. Chauffard und Fiessinger möchten allerdings die vital färbbare basophile Granulation für eine biologische Erscheinung halten, so auch die meisten italienischen Autoren.

Wie aus den eingehenden und für die Vorgänge der vitalen Färbung grundlegenden Untersuchungen von Rost⁵²⁾ hervorgeht, sind die in rote Blutkörper eindringenden Farbstoffe gleichzeitig giftig; ein Teil (Neutralrot, Toluidinblau u. a.) sind nach Overton, Höber lipoidlöslich und daher gleichzeitig Blutkörpergifte; sie werden somit Plasmastrukturen eher zerstören, als sichtbar machen. Die geschädigten roten Blutkörperchen sind dann physikalisch-chemisch nur als tote Masse zu betrachten. Daher färben diese Farbstoffe auch die Kerne, während lebende resp. intakte Kerne sich niemals färben.

Hervorzuheben wäre noch, was auch Hertz⁵¹⁾ jüngst wieder betont, daß die vital färbbare Substanz nichts mit der noch zu besprechenden basophilen Punktierung zu tun hat und höchstwahrscheinlich auch zu trennen ist von gewissen Strukturbildern in fixierten Präparaten. Da erscheint es vielleicht fraglich, ob alle Strukturen, welche in fixierten gehärteten Blutkörperchen beobachtet worden sind, wirklich nur Artefakte sind, wie Weidenreich annimmt. Ružička⁵³⁾ glaubte die Existenz der von ihm bei kernhaltigen und kernlosen Blutkörperchen nachgewiesenen Netzstrukturen dadurch zu stützen, daß er für das Stroma eine dem Nuklein nahestehende Substanz (Linin) sowohl aus der chemischen Konstitution als auch aus der Resistenz gegen die andauernde Einwirkung des Magensaftes annimmt.

Kronberger⁵⁴⁾ zeigte übrigens in durch Hitze oder Methylalkohol fixierten, mit Ferrozyankaliumlösung und 25 Prozent. Schwefelsäure behandelten, durch des Hb beraubten Blutkörperchen Granulationen, die aus eiweißartigen durch die Präparation koagulierten Stoffen bestehen. Fischer⁵⁵⁾ hatte übrigens schon vor Jahren gezeigt, daß auch am ausgetretenen Hämoglobin durch verschiedene Fixationen körnige und netzige Gerüste sich darstellen lassen.

Der Nachweis eines protoplasmatischen Gerüsts ist mithin als morphologisch noch nicht erbracht anzusehen. Als Beweis für das tatsächliche Fehlen wird das negative Ergebnis der Photographie mit ultraviolettem Lichte (v. Schrötter⁵⁶⁾, Grawitz und Grüneberg⁵⁷⁾) angeführt.

Für die Entwicklungsstadien, für den kernhaltigen Erythrocyten und auch noch für nachfolgende Jugendformen wird aber der Bestand eines das Hämoglobin aufnehmenden Protoplasmas nicht abzuleugnen sein, um so mehr als, wie Weidenreich selbst zugibt, die Verflüssigung (Involution) des Protoplasmas nicht mit der Kernumwandlung parallel geht.

An dieser Stelle sei kurz an Knolls⁵⁸⁾ Vorstellungen über Verbindungen zwischen Kern und Cytoplasma bei Erythroblasten gedacht; er schließt sich Stauffacher bezüglich Vorhandenseins direkter Fortsetzungen des achromatischen, besser abasichromatischen Kerngerüsts an, die an umschriebenen Stellen der Kernperipherie diese überschreiten, um im Cytoplasma in einem sichtbar basichromatischen Punkte zu endigen.

Aber selbst für den kernlosen jungen Erythrocyten zeigen die interessanten Untersuchungen von Warburg⁶⁰⁾, Morawitz⁵⁹⁾ über die Sauerstoffzehrung der roten Blutkörperchen, daß ein Unterschied zwischen jungen, aber nicht kernhaltigen, und älteren Blutkörperchen besteht, indem junge Erythrocyten (Aderlaßtiere) eine viel intensivere Atmung zeigen als normales Blut.

Solche stark atmende Blutkörperchen enthalten noch relativ viel organisch gebundenen Phosphor, und Alloxurbasen, also offenbar Kernsubstanzen; demnach enthielten die jungen Blutzellen noch Kernsubstanzen (Nukleide?) und diese Zellen bedingen den Gaswechsel.

Somit würden wir im großen und ganzen doch noch zu der Vorstellung kommen, daß die roten Blutkörperchen ein Stroma besitzen, welches an der Oberfläche zwar membranartig verdichtet ist, aber doch von festweicher Beschaffenheit ist; beide Anteile besäßen dieselbe chemische Zusammensetzung, nur physikalisch verhält sich die Oberfläche insofern anders, als sie als semipermeable Membran erscheint; es besteht aber keine Separation von Inhalt und Hülle, sondern beide gehen ineinander über. In gewisser Hinsicht würden damit die Untersuchungen der roten Blutkörperchen bei Dunkelfeldbeleuchtung von Dietrich⁶¹⁾ übereinstimmen, welcher zu der Annahme einer

bläschenförmigen Hülle mit einem homogenen, aber nicht scharf von der Hüllschicht absonderbaren Inhalt kommt und auch der Ansicht ist, daß die sogen. Membran der Blutkörperchen nicht aus einer besonderen, vielleicht nur lipoiden Schicht besteht, sondern daß das ganze Protoplasma die semipermeable und durch schädigende Agentien beeinflussbare Hüllschicht darstellt.

Freilich läßt sich nicht leugnen, daß der Annahme eines gleichmäßig beschaffenen, gallertigen Protoplasmas der bei der Quellung eintretende Verlust der Scheibenform einigermaßen widerspricht, da eine Gallerte die Form behalten und nicht die Umwandlung zur Kugel eingehen würde. Vielleicht spielt aber eine geringe Quellbarkeit der peripheren Schichten hierbei eine ausschlaggebende Rolle.

II. Morphologisch-chemische Veränderungen der roten Blutkörperchen.

1. Größenunterschiede.

Nach Hayem enthält das Blut an mittelgroßen Normocyten von $7\ \mu$ im Durchmesser 75% , an großen von $8,5\ \mu$ und an kleinen von $6,5\ \mu$ je ca. $12,5\%$. Unter pathologischen Verhältnissen finden sich Blutscheiben mit $9\frac{1}{2}$ —12, ja bis $16\ \mu$, Makrocyten oder Megalocyten selbst Gigantocyten und auch abnorm kleine, unter $6\ \mu$, von $5\ \mu$ ja $2,9\ \mu$ Durchmesser, Mikrocyten. Eine geringe Vergrößerung der Blutscheiben kann durch Quellung zustande kommen, wobei sie auch blässer erscheinen (z. B. nach Blutungen, bei Chlorose); dagegen finden sich tatsächlich große Elemente, Makrocyten, auch Riesenblutkörperchen mit normalem Hämoglobingehalt im Embryo (Leber, Milz), bevor das Knochenmark die Blutbildung übernommen hat (2—3 Monate); sie zeigen häufig keine Delle und besitzen eine mehr kuglige Form; pathologisch finden sie sich bei schwerer, bei der sogenannten perniziösen Anämie, mit aber auch ohne solche kernhaltige Elemente (Megaloblasten). Mikrocyten, die, solange man in ihnen junge Elemente vermutete (Ranvier, Hayem), eine besondere Aufmerksamkeit erfuhren, treten bei chronischen posthämorrhagischen und sogenannten sekundären Anämien (Tumoren, Nephritis, Cirrhose usw.) auf, auch bei Chlorose; bestehen derartige Größendifferenzen, so spricht man auch von Anisocytose. Die extrem kleinen Formen finden sich häufig mit einer Formveränderung vergesellschaftet, mit der **Poikilocytose**. Als solche bezeichnet man seit Quincke jene Abänderung der Form, bei der die roten Blutkörperchen nicht als Scheiben, sondern als keulen-, hantel- oder birnenförmige Gebilde, länglich, ganz unregelmäßig und sehr verschiedenartig gestaltet erscheinen, namentlich auch ganz kleine und unregelmäßige Mikrocyten. Seit Ehrlich ist das Entstehen dieser Gebilde aus Abschnürung und Absprengung normaler Blutscheiben (infolge abnormer Beschaffenheit des Serums) akzeptiert, daher auch der Name Schistocyten. Doch werden abnorm kleine Elemente bereits im Knochenmark gebildet, während die Poikilocyten immer im peripheren Blute entstehen. Nach Naegeli dürfte diese Schädigung durch Isotoniestörung hauptsächlich entstehen, wenn das Knochenmark abnorm wenig widerstandsfähige Elemente bildet. Ihre diagnostische Bedeutung (perniziöse Anämie) wird in neuerer Zeit (soweit es ihre Darstellung im gefärbten Präparate betrifft) viel niedriger eingeschätzt, als es früher der Fall war. Künstlich erzeugen höhere Temperatur (siehe Bd. I d. Handbuches S. 51), unvorsichtiges Trocknen, auch mechanische

Läsionen, Reagentien derartige Formen. Es ist aber zweifellos, daß sie sich bereits im zirkulierenden Blute finden, worüber sorgfältige Präparate Gewißheit verschaffen; die Maraglianoschen Formen (S. 56) haben viel Ähnlichkeit. Nicht selten zeigen die Poikilocyten mit ihren stielröhrigen oder fädigen Ausläufern amöboiden Bewegungen ähnliche, welche auch fälschlich dafür gehalten wurden.

Es ist nicht auszuschließen, daß Poikilocyten durch die Einwirkung von Giften entstehen, doch ist es experimentell noch nicht gelungen, dieselben in vitro hervorzurufen; man nimmt daher vielfach an, daß den Poikilocyten bereits schwache und empfindliche Elemente des Knochenmarkes entsprechen.

2. Hämoglobingehalt.

Vermehrter oder geringerer **Hämoglobingehalt** läßt sich im nativen wie im tingierten Blutpräparate erkennen, ersterer durch stärkeren Farbenton, letzterer durch Blässe und Ringform (Pessar-Form), indem nur am Rande ein gefärbter Saum vorhanden ist, während der größere zentrale Teil ganz hell ist. Den höchsten Grad stellen die sogenannten Blutschatten (Ponfick) dar. Selten kommen solche beim Menschen (außer bei gewissen Vergiftungen) zur Beobachtung. Herzog^{61a)} beobachtete sie als längliche, unregelmäßig geformte, auch rundliche Körperchen.

Soweit die Hämoglobinarmut durch Disotonie bedingt ist, sind die Blutkörperchen gleichzeitig kuglig. Recht auffällig ist das Nebeneinandervorkommen von normalen und auffallend blaß gefärbten Blutkörperchen, wie es bei der Einwirkung hämolytischer Gifte zu sehen ist, bei Vergiftungen durch Phenylhydrazin, Pyrocin, Nitrobenzol (beim Menschen).

Bei der Einwirkung von Blutgiften und zwar allem Anscheine nach bei Methämoglobin bildenden findet neben dem Verluste von Hämoglobin noch eine eigentümliche Veränderung am roten Blutkörperchen statt; während dasselbe ganz blaß wird, scheiden sich ein oder mehrere stark glänzende und Farbstoff haltende Körper aus; zuerst von Marchand⁶²⁾ bei der experimentellen Vergiftung durch chloresaurige Salze gesehen, wurde diese Veränderung von Heinz⁶³⁾ bei einer Anzahl von Blutgiften mehr oder weniger reichlich gefunden und als „körnige Ausscheidung“ beschrieben; da sich die Körner mit Methylviolett färben, so erhielten sie auch die Bezeichnung „Blaukorn“; bei Hydroxylaminvergiftung sind dieselben sehr reichlich: runde oder ovale tropfförmige, stark gefärbte Ausscheidungen, die stark lichtbrechend sind; diese Gebilde besitzen frisch untersucht gezackte Konturen und werden erst in 0,6 % CNa-Lösung rund; sie liegen im Innern oder am Rande, ragen auch über denselben vor und bilden schließlich ein Anhängsel; endlich lösen sich die Gebilde los und schwimmen frei. Diese Veränderung ist zweifellos Folge der Giftwirkung und wohl identisch mit der von Ehrlich⁶⁴⁾ als hämoglobinämische Degeneration bezeichneten; sie wird beim Menschen sehr selten beobachtet; Ehrlich und Lindenthal⁶⁵⁾ fanden sie bei protrahierter Nitrobenzolvergiftung, und die von Rieß⁶⁶⁾ in einem älteren Falle und jüngst wieder bei Kali-chloricum-Vergiftung am Menschen beobachtete Veränderung der roten Blutkörperchen: „rundliche, hämoglobingefärbte Kügelchen und Körnchen, 1—5 an Zahl im ganz farblosen Stroma“ ist wohl dasselbe.

Ehrlich brachte den Farbstoff des hämoglobinämischen Innenkörpers mit Methämoglobin in Beziehung; nach Rost⁵²⁾ ist er Hämatin, das als

solches spektroskopisch bei der Hydroxylaminvergiftung des Frosches festgestellt werden konnte.

Blutkörperchen von Fröschen, mit 0,002—0,003 Hydroxylamin und 0,5—1 ccm einer 1 % -Lösung von Neutralrot oder Methylenblau in den dorsalen Lymphsack injiziert, zeigen nach 2—5 Stunden zahlreiche Blutkörperchen mit gefärbtem Kerne im blau gefärbten, von Granulis durchsetzten Protoplasma. Rost hält die Giftwirkung des Hydroxylamins auf die roten Blutkörperchen durch das Hämoglobin gegeben und die Strukturstörung durch Hämatinbildung für die Bedingung der Kernfärbung.

Die endoglobuläre Degeneration, welche Maragliano und Castellino¹⁵⁾ beschrieben, gehört wohl auch zu jenen Veränderungen, welche die roten Blutkörperchen in Extravasaten und Thromben erfahren, zu den Erscheinungen des Absterbens, der Nekrose und des Zerfalles.

Nach den Untersuchungen von Arnold⁶⁷⁾ kommt eine verschieden große basophile Granulierung zustande, die nur im frischen Präparat deutlich ist, im Trockenpräparat fehlen kann; es kommt zur Plasmolyse, Plasmorrhaxis und Plasmoschise. Durch die Rhexis und Schise entstehen frisch mit Methylviolett färbbare Abschnürungsprodukte, welche nach Arnold, Schwalbe völlig den Plättchen gleichen; in Extravasaten stehen häufig Quellung mit Austritt des Hb im Vordergrund, so daß blaße Schatten resultieren, oder es entwickeln sich Schrumpferscheinungen, Stechapfelformen, aus fragmentierten roten Blutkörperchen entstandene Körnerhauien (Fr. Müller⁶⁸⁾) und Übergangsformen zu Schatten. Später finden sich, von den phagocytären Vorgängen abgesehen, ganz unregelmäßig geformte, stark gefärbte Körner wie Teilstücke von roten Blutkörperchen, die zur Pigmentbildung hinüberleiten. Bei der Gerinnung des Blutes von Crustaceen fand Leo Loeb^{69a)} außer Agglutination der roten Blutkörperchen Plasmoschise mit Austritt von Protoplasma.

Andere Absterbebilder sind jene bereits erwähnten, amöboide Bewegungen vortäuschenden Gebilde Maraglianos, auch von Gumprecht⁶⁹⁾ (Fragmentation der roten Blutkörper), Browicz⁷⁰⁾ beschrieben. Als Nekrose des roten Blutkörperchens wird auch die bei Malaria beobachtete, als „Messingfärbung“ beschriebene Veränderung, aufgefaßt.

3. Veränderungen der Färbbarkeit.

Im allgemeinen nehmen die roten Blutkörperchen keinen Farbstoff auf; im Trockenpräparat färben sich normale bei Anwendung von Farbgemischen (basischer und saurer Farbstoff) mit den sauren Farbstoffen (Eosin, Orange usw.) „monochromatophil“, bei Färbung mit Methylenblau allein entweder gar nicht (kurze Färbung) oder grünlich, nicht blau.

Häufig findet sich nun Färbung mit beiden Farbstoffen — Polychromasie, Polychromatophilie (Gabritschewski⁷¹⁾) — auch ausgesprochene Methylenblau-Färbung — Basophilie. Da diese Veränderung sich namentlich an den roten Blutkörperchen bei Anämien findet, so wurde dieselbe von Ehrlich⁷²⁾, ihrem ersten Beobachter, als „anämische Degeneration“ bezeichnet und als Erscheinung der Koagulationsnekrose des Diskoplasmas gedeutet. Polychromasie findet sich bereits im embryonalen Blute (Engel⁷⁴⁾), im Knochenmark bei Erythrocyten und auch in mitotischen Zellen (Askanazy⁷³⁾) so häufig, daß dieselbe als normal zu betrachten ist. Bei manchen Tieren, Mäusen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden, findet sie sich physiologisch. Im zirkulierenden Blut ist dieselbe daher allenfalls als Zeichen der Regeneration zu betrachten (Askanazy, Gabritschewsky, Pappenheim, Engel, Naegeli usw.). Auch fand Morawitz unter den stärker Sauerstoff atmenden Blutkörperchen viele polychromatische, so daß ein gewisser Parallelismus zwischen Atmung und Polychromasie besteht.

Nach Engel wären die polychromatischen Erythrocyten eine selbständige Generation (neben der orthochromatischen), die von polychromatischen Erythroblasten abstammt und sich sowohl in den fötalen Bildungsstätten als während des ganzen Lebens im Knochenmark findet; sie erscheinen im Blute als minderwertige Ersatzblutkörperchen, während sie im Knochenmark unter Verlust des Hb in andere Zellen übergehen(?).

P. Schmidt⁷⁵⁾ läßt allerdings die Frage offen, indem er nur für den Fall, daß die basisch färbbare Substanz vom Kerne abstamme, die Veränderung als Zeichen der Jugendlichkeit ansehen kann, sonst aber, wenn ein Ausfällungsprodukt aus dem Protoplasma resp. Hämoglobin vorliege, dieselbe für eine Erscheinung des Alters oder als Folge einer Giftwirkung betrachtet.

Grawitz, Weidenreich halten die Veränderung sowohl für ein Zeichen der Jugendlichkeit, als sie auch nicht ausschließen, daß die Erscheinung durch Abgabe von Hämoglobin (Weidenreich) zustande kommen könne, mithin auch Zeichen einer Degeneration sei.

Pappenheim unterscheidet direkt (Anmerkung zu Boellke, Fol. haem. 1904, p. 402) eine Jugendpolychromatophilie von der Degenerationspolychromatophilie als materiell verschieden; erstere ist im Methylenblau-Triacidgemisch blaurot (cyanophil-fuchsinophil), letztere blaugelb (xanthophil-orangeophil).

4. Granulabildungen.

a) Plasmatische Körnchen.

Neben der Polychromasie kommt noch ein nicht seltener Zustand vor, die **basophile Granulation** oder Punktierung auch körnige Degeneration: in den fixierten Erythrocyten finden sich feine und feinste, dann zahlreiche, oder gröbere, vereinzelt Granula, die sich basisch (Methylenblau, Unnas Methylenblau, bei Romanowsky-Färbung blau, Pyronin-Methylgrün rot) färben; die Zellen können wie bestäubt, bei größeren Granulis getüpfelt erscheinen. Die Veränderung wurde von S. Askanazy⁷⁶⁾, Schaumann⁷⁷⁾ zuerst bei Bothriocephalus-, von Lazarus⁷⁸⁾ bei perniziösen Anämien beschrieben, findet sich sehr häufig bei Bleivergiftung (Grawitz⁷⁹⁾, Hamel⁸¹⁾), selbst ohne klinische Erscheinungen, bei Blutungen in dem Darmkanal (Boellke⁸⁰⁾), fehlt bei Quecksilber- und Alkoholvergiftung, bei hämorrhagischer Diathese, akuten Infektionskrankheiten, bei Chlorose, und ist nur selten oder ganz spärlich bei posthämorrhagischen Anämien, bei Tuberkulose, bei Myelämie (nicht bei Lymphämie), bei Atrophie, bei Diarrhoe der Kinder, bei Rhachitis beobachtet worden.

Außer nach der praktischen Bedeutung (namentlich dem Vorkommen bei der Bleivergiftung) hat die Veränderung bezüglich zweier Fragen über ihr Zustandekommen, ob karyogen oder plasmatisch, und ob dieselbe degenerativer oder regenerativer Natur sei, eine große Literatur und mannigfache Diskussionen hervorgerufen.

Die anfänglich angenommene karyogene Abstammung (Askanazy, Schaumann, Strauß⁸²⁾, Litten⁸³⁾, Engel⁸⁴⁾) hat man vielfach fallen gelassen, nachdem sich die Veränderung auch in Erythroblasten (Bloch⁸⁵⁾, Schaumann, Lazarus), bei normalem Kern, bei typischer Mitose gefunden hat, und weil dieselbe bei Photographie im ultravioletten Lichte nicht zu sehen ist (Grawitz und Grüneberg⁸⁷⁾).

Andererseits hält Oorthuyt⁸⁶⁾ die Abstammung der Granula von Kernsubstanzen für möglich, nicht nur weil er glaubt, Übergänge gesehen zu haben, sondern weil auch bei klinischen und experimentellen Untersuchungen die granulierten Blutzellen am zahlreichsten sind, wenn die Zahl der Erythroblasten abgenommen hat. Auch ist nicht auszuschließen, daß kleinere Kernbröckel, wie auch Schaumann⁸⁷⁾ angibt, ähnliche Bilder bieten können, wenn auch diese Körner meist größer und ungleichmäßig sind. Auch Sabrazès¹⁰⁵⁾, E. Meyer und Speroni⁸⁹⁾ fanden bei experimenteller Bleivergiftung gewisse Anhaltspunkte für Beziehungen der Granula zu den Kernen; sie konnten z. B. bei Tauben und Hühnern nie basophile Körnelung beobachten, während dies bei Säugetieren gelingt, und beziehen diese Differenz doch auf den Kernuntergang bei diesen; im Einklang fanden die Autoren die Granulation bei der Autolyse des Vogelblutes, nie aber bei der des Blutes mit kernlosen Bl.-K. Sabrazès⁸⁸⁾ ist aber von der karyogenen Abstammung abgekommen.

Naegeli⁹⁰⁾ hält die Frage noch nicht für entschieden; zahlreiche Autoren wie Pappenheim⁹¹⁾, Grawitz, Bloch, S. Askanazy halten die plasmatische Natur der Körner für sicher, wofür namentlich das tinktorielle Verhalten (Färbbarkeit mit Pyronin) auch spricht. Nach P. Schmidt⁹²⁾, König⁹³⁾ würde die Rotfärbung mit Pyronin nicht beweisend sein, da auch eine Abstammung von Paranuklein resp. Karyobasiplastin möglich wäre; v. Stark⁹⁴⁾ meint, daß man auch an Verdichtungen resp. Niederschlagsbildungen an der Oberfläche denken könnte (Sichtbarkeit bei hoher Einstellung), ähnlich Weidenreich, der die Granula mit der Membran in Beziehung bringt.

Ebenso ist es noch nicht entschieden, ob die basophile Granulierung als ein Zeichen der Degeneration oder der Regeneration zu betrachten sei, welche Streitfrage sich weiter dahin zuspitzt, ob die Veränderung erst im kreisenden Blute zustande kommt oder bereits im Knochenmark vorhanden ist. Die degenerative Natur wird namentlich von Grawitz⁹⁵⁾ betont, welcher das häufige Vorkommen der Granulation bei der Bleivergiftung zuerst beobachtet hat (Hamel), sie überhaupt nur als pathologische Veränderung betrachtet, die besonders bei hämotoxischen Anämien sich findet; da die Veränderung bei den Blutkörperchen des Knochenmarks nicht häufiger zu finden ist, als sie überhaupt im Blute jeweils vorkommt, so hält Grawitz die Veränderung als im zirkulierenden Blute durch Gifte entstanden. Maßgebend für die regenerative Natur ist wohl Naegelis⁹⁶⁾ Befund von basophilen Granulationen im Blute von Embryonen (auch König⁹³⁾), und Arneiths⁹⁷⁾ Formulierung von Giftstoffen, welche eine Hemmung in der Reifung der Zellen in ihrem Stadium der Punktierung verursachen, könnte die verschiedenen Anschauungen vereinigen.

Auch über die Konstanz der Erscheinung bei Bleivergiftung und damit auch über ihre diagnostische Bedeutung besteht keine Einigung. Während viele Autoren (Hamel, Moritz⁹⁸⁾, v. Emden und Kleerekoper⁹⁹⁾, Frey¹⁰⁰⁾, Erben¹⁰¹⁾ und Jolly¹¹⁷⁾) in der Punktierung bereits ein Frühsymptom oder das erste objektive Symptom einer Bleivergiftung sehen, oder wie Agasse-Lafont, Meillère, Ruelens (II. internat. Kongr. f. Gewerbekrankheiten, Brüssel 1910) ein pathognomonisches Zeichen finden, hat P. Schmidt¹⁰²⁾, dem Trautmann¹⁰³⁾ zustimmt, die diagnostische Verwertung auf ein gewisses reichliches Vorkommen (1 granul. Er. auf 1 Mill.) beschränkt. M. Sternberg (II. internat. Kongr. f. Gewerbekrankh.) konstatierte das schwankende Vorkommen, Oliver, S. King Alcock, Goadby (ibid.) lehnen den diagnostischen Wert ganz ab; Cosolo, Carozzi (bei Götzl) haben in einer Reihe von Fällen von Bleivergiftung granul. Er. nicht gefunden, Götzl¹⁰⁴⁾

vermißte dieselben in 31,6% ausgesprochener, aber nicht schwerer Bleivergiftungen (Bleisaum und Bleikolorit) und ebenso in einer Reihe von Früherkrankungen, so daß ihr Befund weder ein klassisches Symptom der Bleivergiftung vorstellt, noch berufen ist, bei Vornahme regelmäßiger, prophylaktischer Untersuchungen eine ausschlaggebende Rolle zu spielen. Die bestehenden Differenzen lassen sich auch aus den Beobachtungen beim Tierexperiment nicht vollständig erklären (s. unten).

Zweifellos ist die basophile Granulation im Tierexperiment zu erzeugen (Sabrazès, Bourret u. Léger¹⁰⁵), Moritz, Hertz), wobei Naegeli (Lutoslawski¹⁰⁶) Sabrazès zustimmt, daß die Granulation sich nur bei vorsichtig erzeugter, chronischer Intoxikation findet, bei großen Dosen aber verschwindet; wenn Jodkali schwerkranke Tiere rettet, so treten bei diesen die granulierten Blutkörperchen auf. Naegeli erkennt darin den Ausdruck der Leistungsfähigkeit des Knochenmarks: kleine Dosen steigern seine Funktion, große Dosen schädigen zu sehr und stören seine Funktion; die negativen Resultate von Rambousek¹⁰⁷), Goadby¹⁰⁸) könnten in dieser Weise ihre Erklärung finden.

Ziemlich allgemein ist man aber aus dem Vorkommen im embryonalen Blut bei Mensch und Tier (Naegeli¹⁰⁹), Ferrata¹¹⁰), König) überzeugt, daß diese Veränderung jugendlichen Elementen zukommt (Kuschijanskaja¹¹¹), v. Stark), wobei nur die Differenz besteht, daß Naegeli dieselben für Produkte einer zweifellos abnormen, pathologischen oder embryonalen Reaktion des Knochenmarks erklärt und nicht einer unter Giftwirkung entstandenen Degeneration, während S. Askanazy aus der Differenz zwischen der Reichhaltigkeit dieser Formen im Blute und ihrem Mangel im Marke (dagegen allerdings Naegeli) zur Annahme kommt, daß der Zelleib der jugendlichen polychromatischen Zelle durch ein anormales Blutplasma eine Veränderung erfährt, die nicht als Degeneration, sondern als eine Abart der Polychromatophilie zu betrachten ist. Diese Anschauung wird in anderer Form auch von P. Schmidt und Türk¹¹²) vertreten, daß nämlich Polychromasie und basophile Granulation zusammengehören, und daß möglicherweise die Granulation aus der Polychromasie entsteht. Ähnlicher Ansicht ist Schilling¹¹⁴), dem es gelang, den Übergang von Polychromasie zu basophiler Punktierung künstlich hervorzurufen. Grawitz sieht aber im Prozeß eine im zirkulierenden Blute auftretende Schädigung junger polychromophiler Zellen. Auch Jolly¹¹⁷) findet Beziehung zu Blutgiften. Sie ist ganz verschieden von der vital färbbaren Granulierung, weshalb auch Fissinger¹¹³) für diese die Bezeichnung „Granulation“, für die in Rede stehende aber „Punktierung“ vorschlägt; jene sei das Attribut junger Elemente, diese eine Veränderung solcher infolge von Vergiftungen.

Von der basophilen Granulation wird von der Mehrzahl der Autoren (Pappenheim, Naegeli) abgetrennt die sogenannte Maurer¹¹⁵)-Schüffnersche¹¹⁶) Tüpfelung der Erythrocyten bei der Malaria; sie findet sich nur in parasitenhaltigen Blutkörperchen, wenn der Parasit eine gewisse Größe erreicht hat, erscheint zuerst als feinste rote Punktierung (Färbung nach Romanowsky), die mit dem Wachstum der Parasiten sich vergrößert und ziemlich grob wird. Sie ist für den Tertianparasiten charakteristisch und dürfte nach der mit dem Wachstum der Parasiten parallel laufenden Vergrößerung der Körner wohl mit den Lebensvorgängen im Parasiten zusammenhängen. Versuche, sie mit dem an Hämoglobin verarmenden Stroma in Beziehung zu bringen, sind nicht gelungen.

b) Vom Kerne abstammende Körnchen (Granula).

Von anderen basophilen Körnchen, die im Gegensatz zu den bisher besprochenen vom Kern der roten Blutkörperchen herrühren, seien erwähnt die Kernbröckel und Trümmer infolge Kernzerfalles, wie sich solche bei schweren toxischen und infektiösen Anämien finden; diese Körner erscheinen in beschränkter Zahl, sind zum Teil relativ groß und unregelmäßig, verhalten sich tinktoriell wie Kernsubstanz.

Von Kernsubstanz stammen nach übereinstimmender Annahme der Autoren die sogenannten Jollyschen¹¹⁷⁾, auch Howell¹¹⁸⁾-Schmauchschen³⁵⁾ endoglobulären Körperchen („punktiertes Blutkörperchen“ Jolly). Zuerst bei anämischen Katzen beobachtet, fanden P. Schmidt und Jolly sie auch bei anderen Tieren und Embryonen, Morris¹¹⁹⁾ beim Menschen immer neben kernhaltigen Blutkörperchen, Weidenreich¹²⁰⁾ nach Osmiumfixation in zahlreichen Blutkörperchen, namentlich polychromatophilen: es handelt sich um ein feines, exzentrisch gelagertes Körnchen, das fast stets als Doppelkern auftritt, von einem hellen Hof umgeben ist und die Größe etwa eines Zentralkörpers besitzt; es erinnert sehr an ein Diplosom; bei Menschen, Meer-schweinchen, Katze treten nach Osmiumfixierung und Färbung nach Giemsa an den meisten Blutkörperchen die fraglichen Gebilde als winzige, dunkelviolette Körnchen hervor; nach Weidenreich¹²⁰⁾, Jolly stellen sie einen erhalten gebliebenen Kernrest vor, der identisch sein dürfte mit den von Grawitz und Grüneberg⁵⁷⁾ bei ultraviolettem Licht gesehenen Körnern (die als Auflage-rung gedeutet wurden), und die wahrscheinlich auch H. v. Schrötter⁵⁶⁾ vorgelegen haben. Dieses Granulum ist im frischen Präparat nicht zu sehen, färbt sich auch nicht vital.

Die von Schur¹²¹⁾ in einem Falle von schwerer Anämie beobachteten, stark basophilen, exzentrisch und immer nur in der Einzahl in roten Blutkörperchen gelagerten Körner gehören allem Anscheine nach hierher. Sie waren größer als die typischen, ähnelten mikrobeartigen Einschlüssen und färbten sich in den Schnittpräparaten des Knochenmarkes auch mit Karmin.

Endlich wären noch anzuführen die sogenannten Cabot¹²⁴⁾-Schleipschen¹²²⁾ Ringe oder Schleifen, auch „Ringkörper“ genannt; es sind dies ring- oder schleifenförmige Körper, wie Chromatin gefärbt, im Zentrum der roten Blutkörperchen; nach Schleip wären dieselben die widerstandsfähigsten Teile des Kernes, vielleicht der Kernmembran; die betreffenden Zellen sind junge Elemente, Produkte einer abnorm gesteigerten Weiterentwicklung von Erythroblasten. Auch Cabot, Sluka¹²³⁾, Ferrata¹¹⁹⁾, Pappenheim¹²⁵⁾ halten es für wahrscheinlich, daß die Körper Reste der Kernwand seien; nach Rosen-Runge¹²⁶⁾ wären sie schwer von Kernresten abzuleiten, doch fehle eine bessere Erklärung; Russow¹²⁷⁾ hält dieselben für Artefakte durch Eintrocknen (aus dem plasmareichen Serum der Anämien). Ferrata und Viglioli^{127a)} halten dieselben wie die azurophile Körnelung Naegelis für das Zeichen einer absolut pathologischen Entkernung.

5. Kernhaltige rote Blutkörperchen.

Nach Ehrlich unterscheidet man kernhaltige rote Blutkörperchen, welche in ihrer Größe und Form jene der Erythrocyten einhalten, von solchen, die auffallend groß sind und dabei auch eine mehr längliche als ovale Form an-

nehmen. Daher bezeichnet Ehrlich, der speziell die Größe als Unterscheidungsmerkmal dieser Zellformen ansieht, diese Formen als Normoblasten (ev. Mikroblasten) und Megaloblasten. Pappenheim¹²⁸⁾ hingegen legt mehr Gewicht auf die Beschaffenheit und Struktur der Kerne und trennt die Normoblasten mit einem Kern von Radspeichenform als trachychromatische Erythroblasten von den Megaloblasten, deren große Kerne eine gleichförmig netzige Chromatinanordnung aufweisen, als amblyochromatische Erythroblasten ab. Mit zunehmendem Alter stellt sich bei beiden Formen eine allmähliche Kondensation des Chromatins mit nachfolgender Schrumpfung des Kerns ein; es resultieren dann stark tingible Körper, und nun unterscheiden sich beide Zellformen nur durch ihre Größe. Wenn auch Mitosen und Doppelkerne bei roten kernhaltigen Blutkörperchen wiederholt beobachtet sind, so findet man doch weit häufiger stark tingible, pyknotische Kernstücke in verschiedener Zahl. Die Normoblasten trifft man im zirkulierenden Blute normal beim Kinde (Lossen¹²⁹⁾) nach Blutverlusten und überhaupt in allen Fällen von Blutregeneration, ferner bei Infektionskrankheiten, namentlich Pneumonie, meist nur in beschränkter Zahl, manchmal aber in großen Mengen („Blutkrisen“ v. Noorden¹³⁰⁾). Nach den Untersuchungen Hamburgers¹³¹⁾ scheint es völlig ausgeschlossen, daß die Megaloblasten nur Quellungszustände von Normoblasten darstellen; sie finden sich, abgesehen vom Embryonalblute, beim Erwachsenen nur unter pathologischen Verhältnissen, bei perniziöser Anämie, ferner bei Anämien im Kindesalter, dann bei Leukämien, selten bei Knochenmarksaaffektionen (vgl. auch Pathologie der Erythropoese). Endlich wäre noch zu erwähnen, daß Naegeli mit Recht Gewicht auf die stärkere oder geringere Färbung der Megaloblasten legt und als echte Megaloblasten nur die farbstoffreichen betrachtet.

III. Der Hämoglobingehalt des Blutes. Die Oligochromämie, Chlorose.

Die Abweichung im Hb-Gehalt des einzelnen Blutkörperchens wurde, soweit damit morphologische Veränderungen verbunden sind, S. 63 bereits besprochen. Der Hb-Gehalt des Blutes schwankt im allgemeinen mit der Zahl der roten Blutkörperchen, daher häufig bereits in physiologischen Verhältnissen nach Geschlecht und Alter.

Die Menge desselben wird in verschiedener Weise bestimmt, und zwar direkt nach dem Gehalt an Fe, von dem es ca. 0,33% enthält (Methode von Reichert-A. Jolles, Lapicque), sehr häufig und namentlich für klinische Zwecke chromometrisch zunächst auf Normalblut nach Hayem, dann auf bestimmte Hb-Lösungen (Malassez, Gowers, Sahli) mit Hilfe eines keilförmigen, mit Goldpurpur gefärbten Glases (Fleischl, Miescher) oder nach Farbennuancen auf Papier (Tallqvist, Gärtner), endlich spektroskopisch nach der Sichtbarkeit der Absorptionsstreifen (Henocque). Die Methode von Plesch, mit welcher nicht nur die Hämoglobinmenge bestimmt wird, sondern auch die O-Kapazität des Hb, stellt eine namentlich für klinische Zwecke recht brauchbare Methode dar. Die Methoden von Malassez und Henocque geben direkt die Menge des Hämoglobins in Gewichtsmengen auf 100 Teile Normalblut berechnet an (normal ca. 14%). Gowers, Fleischl, Tallqvist geben die Menge des Hb in Prozenten im Vergleich zum Hb-Gehalt des Normalblutes = 100 an.

Da die prozentuellen Normalzahlen bei völlig gesunden Menschen um ca. 20% schwanken, so empfehlen Schridde und Naegeli von „Härometerwerten“ statt Hämoglobinprozenten zu sprechen. Näheres findet sich in den hämatologischen Lehrbüchern

und Anleitungen zur klinischen Blutuntersuchung wie v. Limbeck¹³²⁾, Grawitz, Engel¹³³⁾, Türk¹³⁴⁾, C. Sternberg¹³⁵⁾, Besançon und Labbé¹³⁶⁾, Naegeli, Schridde und Naegeli¹³⁷⁾ u. a. Vergleichende Untersuchungen der verschiedenen Methoden wurden wiederholt durchgeführt (v. Limbeck, Rosin und Jellinek¹³⁸⁾, Bard¹³⁹⁾, Mallet¹⁴⁰⁾); es wäre zu erwähnen, daß die chromometrisch und ferrometrisch gewonnenen Werte bei pathologischem Blute häufig nicht übereinstimmen.

Nach Plesch¹⁴¹⁾ beträgt die Menge des Hämoglobins im Verhältnis zum Körpergewicht 0,70 $\frac{0}{0}$. 100 Teile Blut enthalten 14 Teile Hämoglobin.

Der Hb-Gehalt ist am höchsten beim Neugeborenen (Leichtenstern¹⁴²⁾, Labbé^{142a)} 15–16 $\frac{0}{0}$, resp. Schiff¹⁴³⁾ 104,6), nimmt dann ab und beträgt in der Pubertätszeit ca. 13 $\frac{0}{0}$, ist im allgemeinen bei Männern höher, bei Frauen geringer und schwankt zur Zeit der Menstruation nach Poggi um 10 bis 15 $\frac{0}{0}$. Bei Tieren ist der Hb-Gehalt nach Arten verschieden, bei Affen 10–14 $\frac{0}{0}$, bei Hunden 14–14,5 $\frac{0}{0}$, bei Ochsen 8,5–10,4 $\frac{0}{0}$.

Unter pathologischen Verhältnissen sinkt die Menge des Hb im allgemeinen parallel mit der Verminderung der roten Blutkörperchen, und es kann eine gewisse Korrelation zwischen der Hb-Menge und der Zahl der roten Blutkörperchen bestehen, so daß etwa 3 $\frac{0}{0}$ des Hb-Gehalts 1 Mill. roter Blutkörperchen normal entsprechen; einer Verminderung der roten Blutkörperchen z. B. auf 4 Mill., 3 Mill. entspräche ein Hb-Gehalt von 12 $\frac{0}{0}$, 10 $\frac{0}{0}$ resp. von 80 $\frac{0}{0}$, 60 $\frac{0}{0}$ (Fleischl). Umgekehrt kann derselbe auch erhöht sein bei Polycythämie auf 120, 150, ja 200 $\frac{0}{0}$ und mehr. Nicht selten steht aber der Hb-Gehalt des Blutes nicht im Verhältnis mit der Zahl der roten Blutkörperchen, sondern erscheint bald vermindert, bald vermehrt. Dieses Verhältnis wird durch den Färbeindex (F. J.) zum Ausdruck gebracht, welcher bei normalem Farbgehalt, ob eine Verminderung oder eine Vermehrung der roten Blutkörperchen besteht oder nicht, 1 beträgt (F. J. = $50000 \frac{\text{Hb}}{z}$, wobei

Hb die für eine Zahl z von roten Blutkörperchen im Verhältnis zu 100 gefundene Hb-Menge bedeutet). Er drückt somit die Färbekraft des einzelnen roten Blutkörperchens aus. Den Zustand der Hb-Verminderung, ausgedrückt durch Verkleinerung des Färbeindex unter 1, namentlich bei normaler oder annähernd normaler Zahl der roten Blutkörperchen bezeichnet man als **Oligochromämie**; diese findet sich bei manchen Anämien, namentlich post-hämorrhagischen während der Regeneration, wo gleichzeitig gewisse morphologische Abweichungen, wie Quellung der roten Blutkörperchen, Polychromatophilie, Basophilie, auch an sich blasse rote Blutkörperchen den verminderten Hb-Gehalt bereits anzeigen.

Charakteristisch ist die Oligochromämie für die **Chlorose**, welche sich dadurch von den Anämien im engeren Sinne deutlich abhebt, da diese immer mit einer Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen einhergehen, während bei der Chlorose eine solche nicht vorhanden zu sein braucht.

Seit Duncan¹⁴⁴⁾, welcher auf Grund einer Beobachtung Strickers zuerst dem Verhalten von Hb und Zahl der roten Bltk. nachging, wurde die Oligochromämie von zahlreichen Autoren bestätigt (Leichtenstern, Laache¹⁴⁵⁾, Hayem¹⁴⁶⁾, Quincke¹⁴⁷⁾, Graeber¹⁴⁸⁾, v. Noorden¹⁴⁹⁾, Sahli¹⁵⁰⁾, Schaumann und v. Willebrand¹⁵¹⁾, Naegeli, Grawitz usw.) und als ganz charakteristisch für die Chlorose bezeichnet, wenn auch andere Autoren dies bezweifeln (vergl. Krehl¹⁵²⁾, Kraus^{152a)}). v. Limbeck hält die relative Oligochromämie nicht für charakteristisch, wenn er dieselbe auch bestätigt, da sie sich auch bei ver-

schiedenen Anämien fände, z. B. der posthämorrhagischen, im Initialstadium der Syphilis usw. Immerhin wird an der Tatsache der Hb-Armut festzuhalten sein, die auch in der gleichmäßigen Abblassung der Zellen (Türk) mikroskopisch bemerkbar ist; die Abnahme des Hb wurde durch die Verminderung des Fe-Gehaltes in der Trockensubstanz des Blutes schon von Becquerel und Rodier¹⁵³⁾ erwiesen. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist, wie erwähnt, bei den gewöhnlichen Fällen entweder ganz normal oder beträgt ca. 4 Millionen, während der Hb-Gehalt auf 60, 50⁰/₁₀₀ (Fleischl) absinkt, in schweren Fällen sogar nur 20—30⁰/₁₀₀ beträgt, in welchen Fällen sich allerdings auch eine Verminderung der roten Blutkörperchen findet; immer aber besteht eine Erniedrigung des Färbeindex auf 0,7, 0,5 und darunter. Nach einer Zusammenstellung von Reinert¹⁵⁴⁾ ist etwa in einem Drittel der Fälle die Anzahl der roten Blutkörperchen normal, und Graeber fand im Durchschnitt 4,482,000 (Minim. 3,805,000, Max. 5,700,000 rote Blutkörperchen). Die Größe derselben schwankt beträchtlich (Laache, Graeber, Schaumann und v. Willebrand), indem namentlich kleine Blutkörperchen reichlich auftreten (Laache), daneben aber auch größere Formen, bis zu 12 μ vorkommen; diese sogenannten Megalocyten sind jedoch blaß und Hb-arm, was sich sowohl im nativen als im gefärbten Präparate ersehen läßt. Nur in schweren Fällen besteht Poikilocytose, während Polychromasie, basophile Granula sich häufig finden; kernhaltige rote werden nur selten, bei Besserung gleichzeitig vorhandener Oligocythämie gefunden. Leukocyten sind gewöhnlich nicht alteriert, die Blutplättchen sind zahlreich. Aus den Untersuchungen mittels des Hämatokriten, ferner aus dem normalen oder wenig verminderten (Stintzing und Gumprecht¹⁵⁵⁾ 14,7—19⁰/₁₀₀) Trockengewicht des Serums und dem normalen spezifischen Gewicht von 1045—1050 (Hammerschlag¹⁵⁶⁾ usw., bereits Becquerel und Rodier) ergab sich übereinstimmend verschiedenen Beobachtern, daß bei der Chlorose eine Vermehrung des Blutplasmas ohne Änderung seiner Konzentration besteht; Koßler¹⁵⁷⁾ konstatierte auch ganz normale Zusammensetzung des Serums. Gegenüber ca. 50⁰/₁₀₀ Plasma normal wurden aber nicht selten 75—80⁰/₁₀₀ gefunden; da gleichzeitig die numerische Abweichung nicht so beträchtlich ist, so kommt man zur Annahme, daß die Blutkörperchen beim Zentrifugieren Flüssigkeit verlieren (Biernacki¹⁵⁸⁾), wie die erwähnte Größenzunahme der roten Blutkörperchen auf Quellung beruht, da auch Koßler als konstante Veränderung eine Zunahme des Wassergehaltes der roten Blutkörperchen nachgewiesen hat. Die trotz Plasmazunahme normale Konzentration des Serums unterscheidet die Blutbeschaffenheit bei der Chlorose scharf von der einer posthämorrhagischen Anämie, bei welcher neben der Hb-Verminderung eine Verwässerung der Blutflüssigkeit besteht.

Plesch¹⁴¹⁾ bestimmte in zwei Fällen die Blutmenge auf 6,23⁰/₁₀₀ des Körpergewichts gegen normal 5,12⁰/₁₀₀, die Menge des Hb auf 0,449⁰/₁₀₀ gegen 0,70⁰/₁₀₀; Smith¹⁵⁹⁾ hat die Blutmenge 6,4⁰/₁₀₀—10,8⁰/₁₀₀ gefunden. Es besteht somit eine Vermehrung der Blutflüssigkeit ohne besondere Hydrämie; der mit Vermehrung des Plasmas einhergehende Zustand wurde auch als Polyplasmie bezeichnet (Grawitz), damit kann vielleicht die hohe Resistenz der roten Blutkörperchen, welche häufig Werte von 0,29—0,28⁰/₁₀₀ ClNa aufweist, im Zusammenhang stehen, vielleicht auch der erhöhte Wassergehalt der Gewebe (v. Noorden).

Mit der Vermehrung der Blutplättchen wird die Neigung zu Thrombose in Beziehung gebracht; beide Erscheinungen stehen im Gegensatz zu dem Verhalten

bei Anämien (Birch-Hirschfeld). In seltenen Fällen können auch die großen Venenstämmen befallen werden (Löwenberg¹⁶⁰) Weinberger¹⁶¹). Durch Sinusthrombose (Schweitzer¹⁶²), Kockel¹⁶³) oder Embolie der Pulmonalarterie kann ein tödlicher Verlauf zustande kommen. Vielleicht spricht aber das in solchen Fällen beobachtete Fieber doch für eine andere (infektiöse?) Ursache der Thrombose.

Ganz besonders wäre noch das Fehlen irgendwelcher Zeichen von Blutzerfall zu betonen. Weder Hb (Syllaba^{163a}) noch Fe (Erben¹⁶⁴) wurden im Serum nachgewiesen, noch sind entsprechende morphologische Veränderungen vorhanden; bei den seltenen unkomplizierten Leichenbefunden (Birch-Hirschfeld¹⁶⁵) wurden weder Eisenablagerung noch fettige Degeneration der Organe gefunden. Das Wesen der Chlorose muß daher in einer besonderen Störung der Erythropoese gesucht werden, und zwar in der Richtung, daß die Regeneration der roten Blutkörperchen in der Bildung von Hb-armen Erythrocyten (Achroocytose) besteht, und nur bei einem Teil und zwar bei schweren Fällen, fände auch eine verminderte Neubildung von roten Blutkörperchen statt. Veränderungen am Knochenmark fehlen aber ebenso (Kahler¹⁶⁶) Grawitz), wie überhaupt keine anatomischen Veränderungen nachzuweisen sind. Man wird daher gezwungen, in einer „krankhaften Verminderung der Energie der blutbereitenden Organe“ (v. Noorden) das Wesen der Chlorose zu suchen.

Die Ursache der Chlorose ist völlig dunkel; für die verschiedenen, von einzelnen Autoren angenommenen ätiologischen Momente: Blutverluste (okkulte oder menstruale) — intestinale Eiweißfäulnis, Gastropiose mit Zerrung des Plexus coeliacus, tuberkulöse Disposition, Infektion — fehlen irgendwie stichhaltige Beweise; vergl. darüber v. Noorden, Naegeli, Kahane¹⁶⁷).

Seit alters wurden Störungen in der Geschlechtsfunktion mit der Chlorose in Beziehung gebracht, da die Krankheit sozusagen nur in den Entwicklungs- und Pubertätsjahren (selten über 24 Jahre) des weiblichen Geschlechtes auftritt; seit der Kenntnis von den inneren Sekretionen wurde diese Verbindung auf die Ovarialtätigkeit übertragen und hat einstweilen die Formulierung gefunden, daß bei der Chlorose eine der Äußerungsformen der Abänderung der innersekretorischen Keimdrüsentätigkeit vorliegt — ob aber Hypo- oder Hyperfunktion, — ist völlig unbekannt (Biedl¹⁶⁸).

Nach einer Hypothese Villemains¹⁶⁹) stellt die Chlorose eine Intoxikation vor, die durch das mit der menstruellen Blutung nicht zur Ausscheidung gelangte innere Sekret des Corpus lut. entsteht. Tierversuche mit Entfernung der Ovarien ergeben aber nur eine vorübergehende Anämie; so erhoben Breuer und Seiller¹⁷⁰) bei kastrierten Hündinnen starken Abfall des Hämoglobingehaltes, aber auch gleichzeitig Abnahme der roten Blutkörperchen; Operationsfolge ist ausgeschlossen, da Uterusexstirpation an Kontrolltieren eher einen entgegengesetzten Erfolg hatten. Übrigens fehlen auch beim in der Pubertätszeit kastrierten Weibe Beobachtungen über chlorotische Erscheinungen (Naegeli).

Grawitz möchte aus dem erhöhten Wasserreichtum der Gewebe, der Plasmavermehrung im Blute und anderen klinischen Erscheinungen auf Anomalien in der Funktion der vasomotorischen Nerven schließen und hält die Chlorose für eine Neurose, eine Anschauung, die von v. Noorden und von Naegeli vollständig abgelehnt wird.

Unwillkürlich drängt sich bei dem Fehlen einer direkten Ursache und bei der Erwägung, daß dieselben Lebensbedingungen und Ernährungsverhältnisse usw., welche sich so häufig bei den Chlorotischen finden, für viele Mädchen ohne schädlichen Einfluß sind, die Vorstellung auf, daß die Ätio-

logie beherrscht wird von einer individuellen Disposition, die in einer verminderten Leistungsfähigkeit der blutbildenden Organe gelegen ist; in diesem Sinne stellt die Chlorose eine Vegetationsstörung Kundrats¹⁷¹⁾ vor, der sie auch unter den partiellen Vegetationsstörungen, welche das Blut und die blutbildenden Organe betreffen, neben der Plethora anführt.

Kahane, der diese Auffassung seit Jahren vertritt, will dabei nur eine angeborene, sich schon im Laufe des Fötallebens ergebende Minderwertigkeit der blutbildenden Organe annehmen; ob aber nicht vielleicht doch auch eine erworbene oder, sagen wir, relative, im Verhältnis zu abnorm gesteigerten Ansprüchen, unter ungünstigen äußeren Bedingungen oder unter abnormer Beeinflussung von Seite innersekretorischer Organe entstandene Insuffizienz der Blutbildungsorgane vorkomme, dürfte nicht glattweg abzulehnen sein. Gerade die von Kahane nicht mit Unrecht herangezogene physiologische Minderwertigkeit der blutbildenden Organe beim weiblichen Geschlechte (Hb-Gehalt und Erythrocytenzahl um ca. 10% hinter der beim männlichen Geschlecht Reinert^{154a)}) würde dieser Annahme auch nicht widersprechen.

Ganz auffallend ist im allgemeinen der therapeutische Effekt, welchen die verschiedenen Maßnahmen haben, die auf die Erythropoese anregend einwirken (auch Aderlässe! Dyes¹⁷²⁾), vor allem die Verabreichung von Eisenpräparaten, anorganischen oder organischen, ganz besonders ersteren, während die Hb-Präparate eine günstige Einwirkung vermissen lassen. Wenn auch zahlreiche Tierversuche (v. Hößlin, namentlich Kunkel, Eger, Cloetta, Abderhalden, Fr. Müller, Tartarowski, v. Hofmann) ergeben, daß bei eisenarmer resp. eisenfreier Nahrung, bei Aderlaßanämien auch anorganisch gebundenes Eisen zur Hb-Bildung verwendet wird, so erscheint die Annahme der Eisenwirkung als eines Reizes (v. Noorden) auf die blutbildenden Organe doch gerechtfertigt, zumal Abderhaldens Versuche erweisen, daß Zusatz von Eisenpräparaten zur normalen eisenhaltigen Nahrung in erheblichem Maße sowohl die Hämoglobinbildung als auch die Gewichtszunahme steigert.

So dürfte auch bei der Chlorose die spezifische, anregende Wirkung auf das Knochenmark die Hauptwirkung des Eisens ausmachen; unter ihr erfolgt die Ausnutzung des vorher unverwendet gebliebenen Nahrungseisens wie beim Gesunden. (Vergl. die ausführliche Darstellung bei E. Meyer¹⁷³⁾ und bei H. Meyer und Gottlieb¹⁷⁴⁾.) Mit der Annahme eines Reizes (fouet) steht auch die günstige Wirkung des Arsens in Übereinstimmung, dessen stimulierende Wirkung auf das Knochenmark bekannt ist (Bettmann¹⁷⁵⁾), wenn auch durch einen anderen Mechanismus (vgl. S. 100).

Bei der Heilung sieht man deutlich die Zunahme des Hb in der Steigerung des Färbeindex ohne nennenswerte Bildung von Erythroblasten, welche nur bei den schwereren, mit Anämie verbundenen Formen auftreten. Mit der Besserung des Hb-Gehalts steigen auch die Isotoniewerte auf 0,38 von 0,26 oder auf 0,41 von 0,33 (Strasser u. Neumann¹⁷⁶⁾).

Jene dauernden und kaum heilbaren chlorotischen Zustände (Bamberger¹⁷⁷⁾), welche mit Kleinheit des Herzens und Hypoplasie des Gefäßsystems (Rokitansky¹⁷⁸⁾, R. Virchow¹⁷⁹⁾) verbunden sind, werden mit Recht von allen neueren Autoren (v. Noorden, Naegeli usw.) von der echten Chlorose vollständig abgetrennt (vgl. Stieda^{179a)}).

Eine absolute Vermehrung des Hb im Blute findet sich bei pathologischer Vermehrung der roten Blutkörperchen besonders der Erythrämie (vergl. S. 111) und bei manchen Polyglobulien.

Eine Erhöhung des Färbeindex erscheint nach vielen Autoren charakteristisch für die sogenannte perniziöse Anämie Biermers (siehe weiter unten).

Zu den schwersten Veränderungen des Blutes und seines Hb-Gehalts gehört die **Hämoglobinämie**, verursacht durch Auflösung der roten Blutkörperchen, Übertritt des Hb in das Plasma, wobei es zur Ausscheidung desselben in der Niere (Hämoglobinurie) kommt. Diese Auflösung der roten Blutkörperchen findet sich bei verschiedenen Vergiftungen durch Blutgifte, auch bei manchen, mit rapider Zerstörung der roten Blutkörperchen einhergehenden Infektionskrankheiten, wie Malaria (Hämoglobinurie, Schwarzwasserfieber).

Beim Menschen kommt eine anfallsweise auftretende Hämoglobinurie vor, die paroxysmale Hämoglobinurie, zuerst von Dreßler¹⁸⁰⁾, Harley und Dickinson^{180a)} 1865 beschrieben, deren Ursache noch unbekannt ist, wenn auch durch neuere Untersuchungen eine autolytische Fähigkeit des Blutserums dabei nachgewiesen wurde (Landsteiner und Donath¹⁸¹⁾). Häufig haben die betreffenden Individuen bereits andere Erkrankungen durchgemacht (Syphilis); ihre Blutkörperchen zeigen eine geringe Resistenz gegen verschiedene Schädigungen (vergl. Grafe und L. Müller¹⁸²⁾). Erkältung der Körperoberfläche und Krämpfe der Hautgefäße spielen bei diesem Krankheitszustande eine hervorragende Rolle.

Sauerstoffgehalt. Normales arterialisiertes Menschenblut enthält 16—21 Volumprozent Sauerstoff; erst bei den schwersten Anämien sinkt der O₂-Gehalt, aber nicht entsprechend dem Hb-Gehalt, so daß man eine verschiedene O-Bindungsfähigkeit des Hb annimmt; nach Bohr¹⁸³⁾ ist dasselbe kein einheitlicher Körper, entgegen der Anschauung Hüfners¹⁸⁴⁾; die Angaben sind sehr widersprechend; bei Anämien fand man um 20 % mehr O, als dem Hb entsprach.

Fr. Kraus, Koßler und Scholz¹⁸⁵⁾ fanden für 1 g spektrophotometrisch festgestellten Hb zwischen 0,91 und 1,97 cm³ O₂, E. Müller bei Kindern zwischen 0,91 und 2,07. St. Martin für 100 Teile Menschenblut zwischen 118 und 134, beim Hunde 122 und 135, Hüfner zwischen 131 und 157 cm³ O₂. Plesch¹⁸⁶⁾ fand in pathologischen Fällen am niedrigsten 96,0 und am höchsten 151,4 cm³ O₂.

Auch auf den prozentualischen Eisengehalt berechnet, ist die spezifische O-Kapazität nicht konstant. So fand Bohr pro 1 g Fe beim Hunde 328—468 cm³ O₂, beim Pferde 379—426 cm³ O₂. Plesch¹⁸⁶⁾ spricht daher der Bestimmung der Hb-Konzentration keinen besonderen Wert zu, sondern nur der Bestimmung der O-Kapazität des Hb, die zwischen 7 und 30 Vol. % schwanken kann. Vielleicht erklären die Untersuchungen Barcrofts^{186a)} über den Einfluß der Art und Menge des Salzgehaltes der Erythrocyten, des Säuregehaltes des Blutes solche Differenzen.

Masing und Siebeck¹⁸⁷⁾ fanden wie Hüfner ein ziemlich konstantes O₂-Bindungsvermögen von 116 cm³ O₂ pro 100 g Hb; mit O vollständig gesättigtes Hämoglobin enthält 2 Atome O auf jedes Atom Fe gebunden; zu demselben Ergebnis kam Butterfield¹⁸⁸⁾.

Nach mehreren Autoren ist der Eisengehalt des Hb nicht konstant, sondern schwankt, so daß die spektroskopisch bestimmte Hb-Menge nicht mit den gefundenen Fe-Werten stimmt. David¹⁸⁹⁾ fand bei Hunden mit eisen-

armer Nahrung ein Blut, dessen Eisengehalt mehr herabgesetzt war, als der Hämoglobinmenge entsprach; dasselbe wurde auch bei Chlorosen gefunden. Es wird daher auch eine Fe-ärmere Modifikation des Hb angenommen, Freund¹⁹⁰⁾ und Seiller^{190a)} fanden bei Chlorosen einen Fe-haltigen Körper, Hämatinogen, welcher kein Blutfarbstoff ist. (Vergl. S. 29.)

Bohr, dem sich Bard¹³⁹⁾ anschließt, führt die Differenzen zwischen kolorimetrischen und ferrometrischen Bestimmungen auf die geringe Färbekraft jungen Hb gegenüber alten bei gleichem Eisengehalt zurück; bei lebhaften Regenerationsvorgängen (Anämien) wird die kolorimetrische Bestimmung einen zu geringen Hb-Gehalt ergeben, während bei kachektischen Zuständen mit Sistierung der Regeneration das umgekehrte Verhältnis entstehen wird.

Der **Kohlensäuregehalt** des Blutes, der normal über 30 Volumprozent beträgt, ist beim nicht defibrinierten Blute größer (34—35) als beim defibrinierten (27—31 Volumprozent), zeigt nicht nur bei Dyspnoe Steigerungen bis 70, sondern auch Verminderung bei akuten Infektionskrankheiten, bei Krebskachexie und diabetischem Coma (Kraus) und erreicht bei der experimentellen, resorptiven Säurevergiftung des Kaninchens Minimalwerte von 2 Volumprozent.

Die Reduktion, welche das Oxy-Hb in den Geweben erfährt, läßt sich am Lebenden durch Verschwinden des Oxy-Hb-Spektrums beobachten; Vierordt¹⁹¹⁾ zeigte, daß man an durchscheinenden Gebilden, z. B. Ohr, an der Grenze der aneinander gelagerten Finger, nach Henocque auch in dem vom Daumennagel reflektierten Lichte das Oxy-Hb-Spektrum sehen kann. Die Schnelligkeit, mit der die Reduktion eintritt, ist dieselbe, ob man eine Ligatur anlegt oder durch Sistierung der Atmung die Arterialisierung des Blutes hemmt.

Die Geschwindigkeit, mit welcher die Reduktion eintritt, ist verschieden; sie zeigt physiologische Tagesschwankungen, wird durch Temperatur (Filehne¹⁹²⁾), Körperbewegung, Modifikation der Atmung usw. beeinflusst. Französische Autoren, Henocque^{192a)} und seine Mitarbeiter, haben die Reduktionsgeschwindigkeit bei pathologischen Zuständen studiert; sie fanden diese z. B. herabgesetzt bei nervösen Leiden, zerebralen Lähmungen, hysterischer Anästhesie, bei Fettsucht, im Fieber, während sie verkürzt erschien bei akuten entzündlichen Prozessen, bei Diabetes.

Ein besonderes Interesse besitzen jene Veränderungen des Hämoglobins, bei denen es nicht mehr als O-Träger funktioniert. Hier steht in erster Linie die Bildung von **Methämoglobin**, einer mehr stationären Verbindung des Hb mit O₂; der O₂-Gehalt ist zwar derselbe wie der des Oxyhämoglobins, doch läßt sich der O weder durch Auspumpen gewinnen noch durch CO₂ verdrängen. Diese Modifikation des Oxyhämoglobins ist durch eine schokolade- oder besser sepiabraune Färbung charakterisiert.

Diese Färbung des Blutes verschafft den Leichen ein eigentümlich graues Aussehen, besonders graue und grauviolette Totenflecke; die inneren Organe erscheinen höchst augenfällig dunkelbräunlich gefärbt. Die Gefäße (Meningen) sind dunkel sepiabraun, die Nierenpyramiden dadurch braun gestreift, die geschwollene Milz dunkelschwarzbraun gefärbt. Das Blut selbst erscheint gallertig dick dunkelbraun gefärbt.

Während das Spektrum das Oxy-Hb zwei dunkle Absorptionsbänder in Gelb (neben D) und am Übergang von Gelb zu Grün (nahe bei E) zeigt, ist das Met-Hb durch ein schmales und wenig scharf begrenztes Band in Orange, zwischen C und D charakterisiert. Ist Met-Hb nur in geringer Menge vor-

handen, so entzieht es sich dem Nachweis; nach Hayem müssen mindestens 5 % des Farbstoffes umgewandelt sein. Die braune Farbe kommt nur dem Met-Hb in neutraler oder schwachsaurer Lösung zu; alkalisches Met-Hb ist hell blutrot und zeigt spektroskopisch zwei Streifen in Gelb und Grün, die aber von denen des Oxy-Hb verschieden sind.

Bekannt als Met-Hb bildende Substanzen sind die chloresäuren und salpetrig-säuren Salze, Pyrogallol, Anilin-Derivate (Azetanilin), Nitrobenzol, Hydroxylamin, Phenylhydrazin, Pyrodin, ferner Kairin, Hydrochinon, Amylnitrit, Kaliumpermanganat, Ferrocyankalium usw. Hayem hat die Substanzen unterschieden, je nachdem, ob sie nur das Hämoglobin verändern (z. B. Amylnitrit, Kairin) oder gleichzeitig die roten Blutkörperchen auflösen; nach Ehrlich wäre der hämoglobinämische Innenkörper Met-Hb. (Vergl. S. 63 „Hämolyse“ S. 82 und Bd. I. S. 245 ff.)

CO-Zufuhr zum Blut erzeugt CO-Hb, das von kirschroter Farbe ist, sich zwar spektroskopisch vom Oxyhämoglobin nicht unterscheidet, aber durch den Widerstand, den es reduzierenden Mitteln (Schwefelammon) entgegensetzt, charakterisiert ist.

Die Leichen zeigen in der Regel eine eigentümliche rote Färbung der Haut, eine hellrote der Schleimhäute, die Totenflecke wie die inneren Organe sind hellrot, die serösen Häute rosenrot. Nicloux¹⁹³⁾ hat die interessante Beobachtung gemacht, daß Spuren von CO-Hb ein normaler Blutbestandteil sind, und daß gerade bei Dyspnoe Verminderung auftritt. Lépine und Boulud^{194a)} vervollständigten diese Beobachtung, indem sie fanden, daß Injektionen von 2 g Natriumazetat intravenös den CO-Gehalt des Blutes vermehren. Einfuhr von Oxalsäure oder Oxalogenen, wie Weinsäure, Glykose, Lävulose, steigert den CO-Gehalt von den normalen 0,03 % bis zu 0,43 %.

Eine interessante Modifikation des Hämoglobins stellt das eisenfreie, dem Bilirubin isomere Hämatoporphyrin vor, dessen Ausscheidung im Harne zunächst beim Gebrauche von Sulfonal (Sobernheim) und Trional, dann fast konstant bei Bleivergiftung beobachtet worden ist, aber auch bei verschiedenen Krankheiten, wenn auch selten vorkommt; häufig wurde dasselbe bei Leberaffektionen nachgewiesen, und kann seine Ausscheidung ein ganz chronischer Zustand sein. Es kommt auch eine paroxysmale Hämatoporphyrinurie vor (Pal), die unter denselben Bedingungen auftritt wie die paroxysmale Hämoglobinurie. Trotzdem die Ausscheidung des Farbstoffes nicht gering sein kann, sind keine Folgen dieses Hämoglobinverlustes bekannt; dieser kann, wie Oswald¹⁹⁴⁾ (ausführliche Lit.) von einem Falle Salkowskis anführt, 18,5 g Hb pro die betragen. Das Hämatoporphyrin ist, wie Hausmann^{194a)} gefunden hat, ein photodynamisch sehr wirksamer Körper; seine Bedeutung für eine Hautkrankheit, die Hidroa aestivalis, wurde von Ehrmann^{194b)} klinisch, von Perutz^{194c)} experimentell erwiesen; mit Sulfonal gefütterte Kaninchen zeigen auf Belichtung mit einer Quarzlampe an den Ohren eine ganz ähnliche Affektion.

IV. Die Hämolyse.

Die roten Blutkörperchen bilden für Untersuchungen über osmotische Vorgänge, über den Stoffaustausch zwischen Zellen und Umgebung, für Vorgänge des Zellstoffwechsels und für eine Reihe biologischer Fragen, namentlich in der Immunitätslehre, ein äußerst verwendbares Objekt; das Studium gewisser Blutkörperchengifte hat uns als eine Art Sinnbild für die Beziehungen zwischen Giften und Toxinen zu den giftempfindlichen Zellen gedient.

Auf die verschiedensten Schädigungen des Zellprotoplasmas reagieren die roten Blutkörperchen, wenn die Einwirkung einen gewissen Grad erreicht

hat, mit Austritt des Farbstoffs, des Hämoglobins in die Umgebung, ein Vorgang, der als **Hämolyse** bezeichnet wird. Es ist derselbe Vorgang, der früher mit „Lackfarbigwerden“ bezeichnet worden ist und im allgemeinen mit dem Tode der Zelle verbunden ist; nach Warburg⁶⁰⁾ bleibt aber die Atmung bei hämolysierten Gänseblutkörperchen (durch Gefrieren und Auftauen, durch destilliertes Wasser) erhalten. Tod oder schwere Schädigung kann auch ohne Lyse zustande kommen. Teilweise kommt Hämolyse auch bei in Hayem'scher Flüssigkeit konservierten Blutkörperchen vor, wie Mathes¹⁹⁵⁾ beobachtet hat; Noguchi¹⁹⁶⁾ konnte nur Agglutination feststellen. Die Hämolyse erfolgt aber durchaus nicht gleichmäßig; es ergeben sich große Unterschiede nicht nur bei den Blutkörperchen verschiedener Tiere, sondern auch bei derselben Tierart nach dem Alter (Neugeborene und Erwachsene), und selbst bei demselben Individuum verhalten sich nicht alle Blutkörperchen gleich; während ein mehr oder weniger großer Anteil intensiv geschädigt wird, bleiben andere wenig oder gar nicht geschädigt, resistent.

Zur Hämolyse kommt es aus verschiedenen Ursachen; soweit der Mechanismus bekannt ist, sind es rein physikalische, wie die Zerstörung der roten Blutkörperchen durch Wärme (s. dieses Hdbuch I. Bd. S. 52), oder Lyse durch die Entladungsschläge der Leydner-Flasche (Rollett⁹⁾), wobei durch elektrolytische Vorgänge die osmotischen Zustände geändert werden, ebenso nach Brücke Auspumpung der Blutgase, ferner physikalisch-chemische und rein chemische Vorgänge; auch von biologischen Einwirkungen wird gesprochen; bei einer ganzen Anzahl von Blutgiften ist uns der Mechanismus der Giftwirkung unbekannt. Im folgenden sei eine Skizze der uns bekannten Vorgänge gegeben.

Physikalisch-chemischer Natur ist die Schädigung, welche die roten Blutkörperchen durch Änderung des osmotischen Druckes, der molekularen Konzentration in der umgebenden Flüssigkeit erfahren, so die hämolytische Wirkung des destillierten Wassers, der hypotonischen Salzlösungen usw. Besonders durch die Einwirkung des destillierten Wassers kommt es zu Störungen der Isotonie, zu Quellung der Blutscheiben (Kugelform); der gesteigerte osmotische Innendruck führt zu Dehiszenzen der Außenschicht und dadurch zum Austritt des Hämoglobins; dabei bleiben aber die Stromata als „Schatten“ noch erhalten.

Auch im Organismus kann es durch bruske Änderung des osmotischen Druckes im Blutplasma zur Hämolyse kommen; so erzeugt intravenöse Injektion von destilliertem Wasser beim Hunde leicht Hämoglobinurie; bei Kaninchen tritt sie auf, wenn den Tieren, die durch 14 Tage auf Trockennahrung gesetzt waren, eine relativ geringe Wassermenge per os eingebracht wird (Janowski^{196a)}).

Der Austritt des Farbstoffes erfolgt bei den Blutkörperchen verschiedener Tiere durchaus nicht beim selben Grade der Hypotonie. Hamburger¹⁹⁷⁾ hat verschiedene Blutarten untersucht und so eine Reihe aufgestellt, nach welcher der Beginn der Lyse schwankt zwischen 0,44 ‰ (Meerschweinchen) und 0,73 ‰ ClNa-Lösung (Hammelblutkörper), und die vollständige Lyse bei 0,34 ‰ bis 0,53 ‰ ClNa zustande kommt. Auf Störung des osmotischen Druckes ist die Lyse bei Gefrieren und Wiederauftauen zurückzuführen. Bedingung ist, daß die Blutkörperchen für die betreffenden Salze, Stoffe permeabel sind; Neutralsalze, Aminosäuren, Rohrzucker, Alkalibasen dringen nicht ein, für Ammoniak, Harnstoff, freie Säure sind dieselben leicht permeabel.

Hamburger unterscheidet die Substanzen, die in jeder Konzentration eindringen, in unschädliche und giftige; zu den unschädlichen gehört der Harnstoff.

Harnstoff, Ammonchlorid verursachen in was immer für einer Konzentration ebenso wie destilliertes Wasser die Hämolyse, dieselbe bleibt aber aus, wenn diese Stoffe in isotonischer CNa-Lösung gelöst sind. Nach Nolf¹⁹⁸⁾ beruht die Lyse nicht auf einem chemischen Vorgange, sondern die Substanzen verursachen Hydratation des Stromas. 10–15 g Harnstoff, in 100 cm³ intravenös injiziert, haben Hämoglobinurie zur Folge. Dieselbe bleibt aus, wenn die Lösung in 0,95 % CNa erfolgt. Die Lyse durch Ammonchlorid erfolgt nicht sofort, sondern nach einer gewissen Zeit, „Induktionszeit“, und verläuft nach Gros¹⁹⁹⁾ zunächst mit gleichmäßiger Geschwindigkeit, gegen Ende wird diese kleiner. Die „Induktionszeit“ ist umgekehrt proportional der Konzentration der Ammonchloridlösung und proportional der Konzentration der roten Blutkörperchen.

Für die verschiedenen Säuren und Basen geht das Lösungsvermögen parallel der Menge der H'- bzw. HO'-Ionen, insofern nicht besondere konstitutive Faktoren den Wirkungsgrad der Verbindung ändern; organische Säuren können viel wirksamer sein als anorganische (HCl), bzw. als ihrem Dissoziationsvermögen entspricht. Grundlegende Untersuchungen stammen von Koepe²⁰⁰⁾, nach denen durch H'-Ionen eine Beschleunigung der Spaltung eines Esters in den betreffenden Alkohol und die betreffende Säure, also eine Katalyse, durch OH'-Ionen die Verseifung des Esters erfolgt. Wir hätten somit immer eine Zerstörung der lipoidhaltigen Wand der roten Blutkörperchen durch ähnliche Prozesse anzunehmen. Sind es hier chemische Einwirkungen, so ist dies auch der Fall bei den chemisch indifferenten, von Hamburger als „giftig“ bezeichneten Substanzen.

Da Stroma und Außenschicht der roten Blutkörperchen lipoidhaltig sind, die letztere vielfach sich wie Lipoidmembranen oder Lipoid-Eiweißverbindungen verhält, welche das in Wasser lösliche Hämoglobin verhindern, in die umgebende Lösung zu gehen, so ist es verständlich, daß alle fettlösenden Stoffe, Äther, Chloroform, Azeton, usw. durch Lösung der Lipoide die Zellen schädigen, was den Austritt des Hb zur Folge hat. Außerdem gibt es aber zahlreiche Stoffe, welche nicht direkt Fett lösen, aber durch ihre chemische Affinität zu Bestandteilen des roten Blutkörperchens dessen Integrität zerstören und Hämolyse bedingen; soweit dieselben in diesem Mechanismus den Organismus schädigen, werden dieselben auch als „hämolytische“ **Gifte** bezeichnet.

Zu diesen gehören die verschiedenen Saponine (Githago, Cyklamin) und andere Glykoside (Digitalin, Solanin); sie lösen oft in minimalsten Mengen die roten Blutkörperchen auf (Saponin noch in 1:125,000). Dabei sind gewaschene rote Blutkörperchen noch viel empfindlicher als die im Serum suspendierten, wie es Ransom²⁰¹⁾ für das Saponin, Hedon²⁰²⁾ für das Solanin, Noguchi¹⁹⁶⁾ für das Agaricin nachgewiesen haben. Die schützende Wirkung des Serums kommt dadurch zustande, daß das im Serum enthaltene Cholesterin Saponin bzw. Agaricin bindet und daher auf Serumblutkörperchen erst konzentriertere Lösungen wirksam sind; so kann derselbe Stoff (Cholesterin) „im Serum als Giftableiter in den roten Blutkörperchen aber als Giftzuleiter“ fungieren (Ransom). Nach Hausmann²⁰³⁾ wirken die Phytosterine auf Saponin in gleicher Weise entgiftend wie Cholesterin.

Nach Kobert²⁰⁴⁾ verbindet sich Saponin auch mit dem Lezithin, und diese Verbindung kann suspendiertes Lezithin lösen; die Zerstörung der roten Blutkörperchen könnte also auch durch Auflösung des Lezithins der roten Blutkörperchen zustande kommen. Pascuccis Versuche (auf Anregung Hof-

meisters) ergaben auch, daß durch Imprägnation von Seide mit einem Gemenge von Lezithin und Cholesterin hergestellte Membranen durch Saponin um so rascher durchlässig wurden, je mehr sie Lezithin und je weniger Cholesterin sie enthielten; die Membranen verschlossen mit wäßrigen Farbstofflösungen gefüllte Röhrchen. Damit in Übereinstimmung fand K. Meyer²⁰⁵) die Empfindlichkeit gegen Saponin mit dem Quotienten Lezithin: Cholesterin abnehmen.

Eine ganze Literatur bilden die Untersuchungen über die Hämolyse durch Schlangengifte; der Gehalt an Hämolsin ist in den einzelnen Giften verschieden, am intensivsten wirkt das Kobrahämolsin; nicht auf alle Blutkörperchen sind die Schlangengifte wirksam; der Zusatz von Serum, auch erhitztem (Calmette²⁰⁶)), oder einer Lezithinlösung (1:10,000) aktiviert dieselben. Die Bedeutung des Lezithins als Aktivator des Kobragiftes wurde durch die eingehenden Untersuchungen von Sachs und Kyes²⁰⁷) dargelegt; so ist das differente Verhalten einzelner Blutarten, die durch Kobragift allein gelöst werden, darin zu sehen, daß dieses durch das in den empfindlichen Blutkörperchen vorhandene Lezithin aktiviert wird; in den unempfindlichen Blutkörperchen ist das Lezithin fest gebunden und kann sich nicht zum hämolysierenden Kobralezithid vereinigen, wie solche auch künstlich dargestellte Verbindungen bezeichnet werden (Kyes²⁰⁸)). Wenn auch zahlreiche weitere Untersuchungen und Versuche, u. a. die Pascuccis, bei denen sich die künstlichen Membranen auch für Kobragift durchlässig erwiesen haben, sehr dafür sprechen, daß das Lezithin den Angriffspunkt für die Integritätsstörung der roten Blutkörperchen darstellt, so ist die Frage noch nicht abgeschlossen. Es wurden nämlich noch andere Aktivatoren gefunden, wie Fettsäuren, Seifen, Olivenöl (Kyes und Sachs²⁰⁷), Noguchi²⁰⁹)), ferner hebt Zusatz von CaCl_2 -Lösung zu empfindlichen Blutkörperchen die Wirkung des Kobragiftes (ohne Lezithin) auf, ebenso wie die aktivierende Wirkung der Stromata oder ihrer ätherischen Extrakte, während Extrakte, die andere fettartige Stoffe enthalten, namentlich Fettsäuren, durch CaCl_2 in ihrer Wirkung nicht beeinflußt werden.

Nach Lüdecke²¹⁰), v. Dungern und Coca²¹¹) ist die Existenz eines Kobralezithins überhaupt zweifelhaft; nach Lüdecke würde durch die Lipase des Schlangengiftes von Lezithin ein Ölsäurerest abgespalten; das Lezithid wäre nur ein Derivat des Lezithins (Desoleolezithin), enthielte aber nichts vom Kobragifte selbst (v. Dungern und Coca).

Auf der lipoidlösenden Wirkung beruht ferner die hämolytische Wirkung von Seifen und höheren Fettsäuren, namentlich der ungesättigten, wie Ölsäure, Akrylsäure, Erucasäure u. a. (Noguchi²¹²), Faust und Tällqvist²¹³)). Die Ölsäure erhielt als hämolytisches Agens durch die Untersuchungen der letzteren eine besondere Bedeutung, da dieselbe als das wirksame Prinzip des hämolysierenden Extraktes des breiten Bandwurms, sowie auch von Geschwulstextrakten (Carc. ventr.) nachgewiesen worden ist. Es ist auch nicht auszuschließen, daß ungesättigte Fettsäuren für hämolytische Gifte, deren Mechanismus noch ganz unbekannt ist, von wesentlicher Bedeutung sind. Das bekannte, in der Experimentalpathologie des Ikterus und der Anämie so viel verwendete Toluylendiamin löst rote Blutkörperchen in vitro nicht; Joannovics und Pick²¹⁴) konnten konstant die hämolysierende Wirkung von Extrakten der Leber bei chronischer T.-vergiftung auf ungesättigte Fettsäuren zurückführen (daneben fand sich bei der akuten Vergiftung in der Leber ein kräftiges Hämolyse-

lysin, das mit Fettsäuren nichts zu tun hat). Die hämolysierende Wirkung des Dimethyl-o-Toluidin könnte mit den Lipoiden zusammenhängen, nachdem es im Organismus durch Cholesterin (nicht durch Phytosterin) entgiftet wird (V. Hildebrandt²¹⁵).

In denselben Mechanismus reiht sich die hämolysierende Wirkung des verdünnten Glyzerins, welches subkutan injiziert Hämoglobinurie zur Folge hat (Fr. Kraus²¹⁶); Schellenburg²¹⁷) hat die klinische Bedeutung dieser Lyse studiert.

Von einer großen Zahl von Blutgiften ist der Mechanismus ihrer Wirkung unbekannt; so von den praktisch in Betracht kommenden Schwammgiften: Phallin und der Helvellasäure. Die Helvellasäure ist das giftige Prinzip der *Helvella esculenta* (Speisemorchel) (siehe Boehm, Bd. I, S. 244), das Phallin aus *Amanita phalloides* ist thermolabil, nach Kobert²¹⁸) ein Toxalbumin, nach Abel und Ford²¹⁹) ein Glykosid. Nach Kunkel ist es nicht richtig, daß dieser Schwamm als Blutgift töte, da der klinische und anatomische Befund einer solchen Giftwirkung nicht entspricht (Hegi^{219a}).

Von den in der Experimentalpathologie gebrauchten Blutgiften seien angeführt: der Arsenwasserstoff (Stadelmann²²⁰), Minkowski und Naunyn²²¹), Fr. Kraus), das Phenylhydrazin (Heinz, Poduschka²²²), J. Pohl²²³)), Pyrocin (P. Ziegler²²⁴) Filehne^{224a})), Hydroxylamin (Pohl²²³)), Nitrobenzol (Jaßniger²²⁵)). Die Mehrzahl derselben veranlaßt gleichzeitig die Bildung von Methämoglobin, doch bedingt dieses für sich weder Zerfall noch Auflösung; hervorragend methämoglobinbildend sind die chloresäuren Salze (Marchand⁶²)) und das Pyrogallol (Petrone²²⁶), Jüdel²²⁷), Neißer²²⁸) Heinz⁶³)), Nitrobenzol (Kunkel), Anilin, Nitroglycerin u. a. Die große Literatur über Blutgifte findet sich bei Kobert, Kunkel²²⁹), Heinz²³⁰).

Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß auch der Eiweißbestandteil der roten Blutkörperchen durch Gifte geschädigt wird; die giftige Wirkung der Schwermetallsalze dürfte damit zusammenhängen; genauer untersucht ist nur die hämolysierende Wirkung des Sublimats, welches in stärkeren Konzentrationen die roten Blutkörperchen härtet, in stark verdünnten von 1:10,000, besonders 1:75,000 bis 1:750,000 dieselben löst, serumbefreite sogar noch bei 1:1,000,000. Entgegen den Angaben von Dettre und Sellei²³¹), daß das Lecithin eine Affinität zum Sublimat besitze, stellten Sachs²³²) und Dohi²³³) fest, daß die Eiweißstoffe, besonders die Globuline des Serums, das Hämoglobin der Blutzellenlösung die hemmende Wirkung besitzen.

Eine besondere Stellung nimmt eine Gruppe von Blutgiften ein, welche Antigene sind wie die tierischen Drüsensekrete: das Spinnen- (Sachs²³⁴), Pröscher²³⁵)), wohl auch das Karagurten- (Kobert²³⁶)), Skorpionen- und Akuleatengift, das Phrynosin (Pugliese²³⁷), Pröscher), das Aalserum, die hämolysierenden Gifte von Bakterien (Hämotoxine), wie das Tetanolysin und andere, so das der Staphylokokken (R. Kraus und Clairmont²³⁸), M. Neißer und Wechsberg²³⁹), C. Fraenkel und Baumann²⁴¹)) verschiedener Vibrionen (Kraus), des *Bac. Megatherium* (Todd²⁴⁰)), der Milzbrandbazillen (Casagrande²⁴²), Heyrovsky und Landsteiner²⁴³)) u. a. Ausführliche Darstellung bei Pribram²⁴⁴), ferner Landsteiner²⁴⁵). Wie beim Schlangengift ist die Empfindlichkeit der Blutkörperchen verschiedener Tiere gegenüber diesen Giften sehr verschieden, immer findet eine Bindung, Fixierung des Giftes an die roten Blutkörperchen statt.

Außer den im Filtrat der Kulturflüssigkeit darstellbaren Hämotoxinen

kennen wir von manchen für den Menschen pathogenen Bakterien, Pneumokokken, Diphtheriebazillen, namentlich Streptokokken die Eigenschaft, im Kulturmedium vorhandene rote Blutkörperchen aufzulösen; das findet wohl auch im Organismus statt; darauf beruhen die postmortalen Veränderungen in den Leichen von Streptokokken-Septikämien: die Imbibition der Intima der Gefäße, des Endokards mit Blutfarbstoff, sanguinolente Transudate und die analogen Verfärbungen längs der Hautvenen.

Viel studiert ist die hämolytische Wirkung normaler und Immunsera; die hämolytische Wirkung des menschlichen Serums auf Kaninchenblutkörperchen erfährt eine Hemmung bei der Urämie, aber auch bei anderen, infektiösen wie nichtinfektiösen Erkrankungen (M. Neißer und Döring²⁴⁶), Laqueur²⁴⁷), Hedinger, Senator, G. v. Bergmann und Keuthe²⁴⁸) (Literatur!).

Auch bei dem Serumhämolyse findet eine Bindung des Amboceptors an die roten Blutkörperchen statt; Röbke²⁴⁹) hat gewisse Gestaltveränderungen infolge Einwirkung des durch Erwärmen auf 56° C inaktivierten Serums (Amboceptor) beobachtet (Polygonalformen); der Mechanismus dieses kombinierten Lösungsvorganges ist nicht bekannt. Gewiß sind es nicht osmotische Vorgänge, wie Baumgarten²⁵⁰) annehmen möchte, auch nicht Fermentwirkungen im engeren Sinne (Lipasen). Außer der strukturellen Auffassung Ehrlichs²⁵¹) (Amboceptor) für den Vorgang ist es möglich, daß es sich um die Bildung kolloidaler Kombinationen, um Niederschläge handelt, welche Lecithin absorbieren; dem Lecithin kommt eine Blutkörperchen lösende Wirkung (wie allen fettlösenden Substanzen) zu. Landsteiner und Jagič²⁵²) machten die Beobachtung, daß mit sehr verdünnter Kieselsäure behandelte Kaninchen-Blutkörperchen mit einer sehr verdünnten Lecithinlösung zusammen gebracht, oder derartige Blutkörperchen in frisches Kaninchenserum eingetragen, in der Wärme hämolysiert werden; die Autoren vergleichen diesen Vorgang mit der Serumhämolyse; Dungern und Coca²⁵³) haben auch bestimmte quantitative Verhältnisse für das Zustandekommen dieser Lyse festgestellt. Landsteiner²⁵⁴) erscheint es wahrscheinlich, daß die Serum- und die Toxinhämolyse auf Beeinflussung der Lipoid- resp. Lipoid-Eiweißhüllen beruhe. Versuche, die Serumhämolyse auf die Wirkung von chemischen Substanzen bekannter Konstitution zurückzuführen, rühren von Noguchi²⁵⁴) („serumisierte Seifen“ als künstliche Komplemente) und Liebermann²⁵⁵) (Serumalbuminseife-Ölsäure) her.

Im Tierkörper (Gruber²⁵⁶), R. Kraus und C. Sternberg²⁵⁷)) erzeugen die Hämolyse wie andere blutlösende Substanzen je nach der Dosis akuten Tod oder Hämoglobinurie oder Ikterus; sie verursachen die deletären Folgen der Transfusion heterologen Blutes (Landois²⁶⁶)).

Von den komplex gebauten Hämolyse des Serums interessiert das Vorkommen von Isolyse (Ehrlich²⁵⁸), M. Ascoli²⁵⁹), Landsteiner usw. vgl. Sachs²⁶⁰)), die sich analog den Isoagglutininen verhalten; pathologische Bedeutung können sie erlangen bei der Transfusion, denn wiederholt wurde beim Menschen nach Transfusion menschlichen Blutes Hämoglobinurie und Fieber beobachtet (vergl. S. 131). Konstatiert ist auch das Vorkommen eines Autolysins, bei der paroxysmalen Hämoglobinurie (Landsteiner und Donath¹⁸¹)); das Hämolyse verbindet sich nur bei Abkühlung (0°—10° C); im Brutkasten bei 37° C tritt dann rasche und intensive Lyse auf; sonst verläuft der Prozeß wie bei der Lyse durch Normal- oder Immunserum; als Komplement kann jedes menschliche Serum dienen; die Inaktivierung erfolgt

bei 48° — 55° C; die Blutkörperchen anderer Menschen werden auch gelöst (vergl. Resistenzveränderungen S. 85).

Die bekannte hämolytische Wirkung der Galle, welche auf der gallensauren Salze beruht, und die auch in isotonischer Lösung (taurocholsaures Natron noch in Verdünnungen von 1:600) zustande kommt, wäre nach Bayer²⁶¹) auch auf die kolloidale Natur der Substanzen zurückzuführen, indem im Verhalten der Lezithin- und der Blutkörperchenaufschwemmung gegenüber Cholaten ein weitgehender Parallelismus besteht; diese Lyse wird auch durch Cholesterin nicht gehemmt (A. Bayer). Bemerkenswert ist, daß die roten Blutkörperchen bei Ikterus resistenter sind, auch gegen destilliertes Wasser; während die mit Amboceptor beladenen Blutkörperchen keine Resistenzänderung (auch nicht -Verminderung) gegen hypotonische Salzlösung zeigen (Röbke).

Seifen und gallensaure Salze lösen die roten Blutkörperchen restlos auf (Neufeld und Haendel²⁶²)). Von verschiedenen Autoren war eine Blutkörperchen auflösende Wirkung der meisten Gehirn- und Nervengifte beobachtet worden; diese besitzen nicht nur Körper der aliphatischen Reihe, sondern auch Alkaloide (einige, z. B. Morphinum, ausgenommen) wie Kokain. Pribram und Goldschmidt²⁶³) finden einen inneren Zusammenhang dieser Wirkung mit anderen Wirkungen dieser Alkaloide wie der Ausflockung von Lezithinsuspensionen, der Hemmung der komplexen Hämolyse und einer gewissen Abschwächung von Toxinen; sie finden, daß diese Präparate eine intensive physikalische Wirksamkeit besitzen, welche durch die Kapillaraktivität meßbar ist.

Im zirkulierenden Blute sind die Zeichen des Blutkörperchenzerfalles mikroskopisch nachzuweisen, man findet bald blasse Blutkörperchen und Schatten, auch verwaschene Konturen oder die degenerativen Veränderungen, die hämoglobinämische, sog. körnige Degeneration von Heinz bei Vergiftung mit Kali chloric. (Marchand, Limbeck²⁶⁴), Rieß) durch Hydroxylamin, Pyrocin, Phenylhydrazin u. a. (vgl. Heinz, Handb. d. exp. Path. u. Pharm. I. 1) reichlich, bei Toluylendiamin spärlicher; meist sind es Gifte, die gleichzeitig Methämoglobin bilden (vergl. S. 76). Aber durchaus nicht immer sind die Zeichen des Blutkörperchenzerfalles mikroskopisch sichtbar. Heinz bemerkt, daß man z. B. bei AsH_3 -Vergiftung kaum mikroskopische Veränderungen wahrnimmt, wenn das Serum bereits rot gefärbt ist. Allem Anscheine nach geht der Auflösungsprozeß sehr rasch vor sich, und werden die geschädigten Zellen rasch ausgeschieden.

Die Folgen des Blutkörperchenzerfalles resp. ihrer Auflösung sind Hämoglobinämie mit Hämoglobinurie und hämolytischen Ikterus, spodogener Milztumor, Hämosiderinablagerung in Milz, Leber, Knochenmark, manchen Lymphdrüsen (Hämochromatose).

Der hämolytische Ikterus dürfte in ähnlicher Weise wie der Stauungsikterus durch Eröffnung von Gallenkapillaren zustande kommen, infolge der Stauung einer pleiochromen Galle (Stadelmann²²⁰), Eppinger²⁶⁵), Joannovics^{265a})).

V. Hämagglutination.

Mit „Agglutination“ wird die Zusammenballung vorher gleichmäßig verteilter roter Blutkörperchen bezeichnet, eine Erscheinung, welche ebenfalls die Wirkung mancher Blutgifte ist und nicht selten neben oder mit Hämolyse zur Beobachtung kommt, von ihr aber verschieden ist.

Sie wurde bei den Studien über die Frage der Transfusion artfremden Blutes von Landois²⁶⁶⁾ bereits beschrieben und als Konglutination bezeichnet. Als Wirkung von Giften wurde dieselbe durch Kobert²¹⁸⁾ und seine Schüler Stillmark²⁶⁷⁾, Elfstrand²⁶⁸⁾, Hellin²⁶⁹⁾ und Lau²⁷⁰⁾ bekannt, welche die Wirkung der als Toxalbumine bezeichneten Pflanzengifte Ricin und Abrin, ferner Robin und Crotin in der Agglutination der roten Blutkörperchen fanden, indem die enorm hyperämischen Gefäße der Schleimhäute mit untereinander verklebten Blutkörperchen gefüllt sind, und bei länger dauernder Vergiftung sich auch Nekrosen und Geschwürsprozesse entwickeln. Durch Pepsinverdauung läßt sich aber die agglutinierende Eigenschaft des Ricins vollständig zerstören, ohne daß seine Giftigkeit eine Einbuße erfährt. Außer diesen Phytoagglutininen wurden solche noch bekannt bei den Samen von Daturaarten (v. Eisler und v. Portheim²⁷¹⁾) und einigen Arten von Phaseolus, Pisum, Vicia, Lens (Landsteiner und Raubitschek²⁷²⁾); endlich wären noch die vielfach von Bakterien bekannt gewordenen Agglutinine anzuführen, welche häufig mit Hämolytinen zusammengehen, z. B. von Staphylokokken, Vibrionen (R. Kraus und St. Ludwig²⁷³⁾). Es ist noch nicht ganz entschieden, ob sie von den bakteriellen Hämotoxinen verschieden sind (Kraus), oder ob die Agglutination eine Begleiterscheinung der Hämolyse darstellt (Volk und Lipschütz²⁷⁴⁾).

Hämagglutinine finden sich ferner im normalen Blutserum für fremde Blutkörperchen, aber auch für die derselben Art, endlich auch Autoagglutinine, für die Blutkörperchen desselben Individuums; so fand Halban²⁷⁵⁾ im Blutserum der Mütter Agglutinine für die Blutkörperchen des Kindes, und Langer²⁷⁶⁾ konnte gewisse Gesetzmäßigkeiten im Verhalten von Serum und Blutkörperchen schon bei einer geringen Zahl von Menschen feststellen. Da sie zu individuellen Eigenschaften gehören, könnten sie vielleicht die individuelle Provenienz von Blutflecken in forensischen Zwecken gestatten (Landsteiner und Richter^{276a)}); Autoagglutinine fanden sich mehrmals bei hypertrophischer Lebercirrhose (G. Bub²⁷⁷⁾, Landsteiner²⁷⁸⁾), bei hämolytischem Ikterus (F. Widal, P. Abrami und M. Brulé²⁷⁹⁾).

Auch im Schlangengift (Mitchell und Stewart²⁸⁰⁾, Flexner und Noguchi²⁸¹⁾), im Extrakt aus getrockneten oder autolysierten Bothriocephalen (Tallqvist²⁸²⁾) und konstant in den auf Behandlung mit Blutkörperchen gewonnenen spezifischen Hämolytinen finden sich Hämagglutinine (Bordet²⁸³⁾, Landsteiner²⁸⁴⁾, u. a.), beim Menschen nach Injektion von artfremdem Serum (Bauer²⁸⁵⁾, Pferdeserum); letztere sind ebenfalls spezifischer Natur und unterscheiden sich dadurch und durch ihre größere Avidität von den Normalagglutininen des Serums (Landsteiner und Reich²⁸⁶⁾).

Da die Agglutinine, auch die vom Hämoglobin freien (Lösung in Wasser) oder von den Lipiden befreiten Stromata (Schütteln mit Toluol) noch verklumpen, so scheint die agglutinable Substanz in den Eiweißbestandteilen der Blutkörperchen enthalten zu sein; doch bestehen auch Beziehungen zu manchen Lipoiden (Erw. Lazar²⁸⁷⁾, Dautwitz und Landsteiner²⁸⁸⁾).

VI. Die Resistenz der roten Blutkörperchen.

Mit Resistenz der roten Blutkörperchen wird ihre Widerstandsfähigkeit gegen verschiedene Schädigungen bezeichnet. Entsprechend den differenten physikalischen und chemischen Eingriffen, welche Lyse der roten Blutkörperchen

hervorrufen, kommen für die Resistenzbestimmung eine Reihe von Methoden in Anwendung. Duncan¹¹⁴⁾ beobachtete zuerst eine Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen gegen Salzlösungen und zwar bei Chlorose. Rollett sprach schon von einer spezifischen Resistenz, nachdem sich gezeigt hatte, daß eine verschiedene Zahl von Entladungsschlägen einer Leydner Flasche notwendig ist, um das Blut in Kapillarröhren lackfarben zu machen (Laker²⁸⁹⁾). Von Malassez²⁹⁰⁾, Landois²⁹¹⁾, Maragliano²⁹²⁾, Chanel²⁹³⁾ u. a. wurde dieselbe gegen verschiedene Eingriffe wie Hitze, Eintrocknung, Druck, destilliertes Wasser, künstliches Serum, elektrische Ströme (Calagureauu und Henri²⁹⁴⁾) geprüft. Meltzer²⁹⁾ fand verschiedene Lädierbarkeit bei Schütteln (für sich mit Glaskugeln, Quecksilber, Sand usw.).

Die gewöhnlichste Methode ist die auf Grund der Untersuchung von Hamburger²⁹⁵⁾, namentlich durch v. Limbeck ausgearbeitete, welche auf der Bestimmung der Resistenz gegen osmotische Druckdifferenzen beruht.

In isotonischen Salzlösungen werden die Blutkörperchen nicht verändert, in konzentrierten, hypertonen zeigen sie Schrumpfung, in dünneren, hypotonischen Quellung und mehr oder weniger starke Lyse. Malassez zeigte zuerst das ungleiche Verhalten der roten Blutkörperchen desselben Blutes, sozusagen 2 Arten, indem die einen sich bereits lösen, während ein anderer Teil noch völlig resistent. v. Limbeck²⁹⁶⁾ bezeichnet die Konzentration, bei welcher eben noch keine Lyse auftritt, als minimale Resistenz, jene, bei der noch Blutkörperchen ungelöst bleiben, als maximale. Nach Limbeck-Viola²⁹⁷⁾ liegt die Minimalresistenz bei etwa 0,45% iger Chlornatriumlösung, als mittlere nimmt Viola 0,38% an; nach Piperno²⁹⁸⁾ liegt die isotonische Grenze bei einer 0,32% igen Kochsalzlösung.

Während unter normalen Verhältnissen von zahlreichen Untersuchern die Resistenz der roten Blutkörperchen als eine recht konstante angegeben wird (Jakuszensky²⁹⁹⁾, Brussard und Bauer³⁰⁰⁾), zeigen sie unter pathologischen Verhältnissen die mannigfachsten Schwankungen, welche vorläufig einer Gesetzmäßigkeit entbehren.

So wurde dieselbe vermindert gefunden nach Aderlaß, bei Chlorose, bei Anämien (andere Male auch vermehrt), bei Tuberkulose (auch gegenteilige Befunde), Karzinom (oder nicht verändert); Steigerungen fanden sich auf der Höhe von fieberhaften Infektionskrankheiten, z. B. des Typhus, der Pneumonie, während in der Rekonvaleszenz die Resistenz vermindert war; so kommt Jakuszensky zum allgemeinen Schluß, daß eine Resistenzvermehrung in pathologischen Verhältnissen mit der Steigerung der klinischen Krankheitssymptome zusammenfalle, eine Resistenzverminderung mit ihrer Abnahme. Die Resistenz beruht nicht nur auf der Beschaffenheit der roten Blutkörperchen, z. B. ihrem Hämoglobingehalt, sondern auch auf ihrer Permeabilität für verschiedene Stoffe; sie wird sich naturgemäß den Veränderungen des Plasmas anpassen resp. von seinen Änderungen beeinflusst.

Strasser und Neumann¹⁷⁶⁾ fanden bei Chlorose, schweren Anämien mit der Besserung des Hb-Gehaltes ein Ansteigen des Isotoniewertes, also eine Verminderung der Resistenz. Dieser Widerspruch veranlaßte die Autoren, die Ergebnisse der Methode Hamburgers und Limbecks dahin einzuschränken, daß die strikte Folgerung aus jeweiliger Höhe der Isotonie auf die Resistenz infolge der Schwankungen des Hb-Gehalts oft unzweckmäßig erscheine. Der scheinbare Widerspruch, Verminderung der Resistenz bei gesteigertem Hb-Gehalt und Besserung der Anämie, dürfte sich nicht nur aus der Beschaffenheit der Blutkörperchen, sondern auch der des Blutplasmas erklären; so ist das Blutplasma bei schwerer Anämie wässriger, besitzt einen niederen osmotischen Druck, dem die Blutkörperchen angepaßt sind. Auch

die bei Chlorose gefundene Quellung der roten Blutkörperchen wird mit ihrer Resistenz gegen hypotonische Lösungen zusammenhängen; bei gesteigertem Hb-Gehalt verschwindet dieselbe.

Bei einigen pathologischen und experimentell konstant erhobenen Resistenzveränderungen wurden die Verhältnisse näher geprüft. So fand man konstant Resistenzerhöhung bei Ikterus (Vaquez³⁰¹), Ribierre³⁰²; v. Limbeck²⁹⁶). Experimentell konstatierte v. Limbeck am Hunde nach Injektion von 100 cm³ 3 0/0 igen taurocholsauren Natrons und Pick bei Behandlung von roten Blutkörperchen mit taurocholsaurem Natron ebenfalls eine Erhöhung der Resistenz.

Die von Chvostek³²²), Landsteiner und Donath¹⁸¹) bei der paroxysmalen Hämoglobinurie konstatierte Resistenzverminderung gegen chemische und mechanische Schädlichkeiten, gegen Saponin schwindet nach E. Meyer und Emmerich³⁰³) und macht einer Resistenzerhöhung Platz, bedingt durch Adsorption des Amboceptors (auf 56⁰ inaktiviertes Serum).

Bei den experimentellen Blutgiftanämien haben Bignami und Dionisi³⁰⁴), Tallqvist³⁰⁵) (mit Phenylhydrazin bzw. Pyrodin), v. Morawitz und Pratt³¹⁶) bei Phenylhydrazin-Anämie Erhöhungen der Resistenz gefunden. Während die ersteren dieselbe als Immunität deuteten, und letzterer sie auf Steigerung der regenerativen Tätigkeit bezog, wurde von Itami und Pratt³⁰⁶) für die Resistenz bei Phenylhydrazin nachgewiesen, daß solche resistente Blutkörperchen nach kompletter Saponinlyse ein viel umfänglicheres Sediment aufweisen, ja das 10–15fache Volumen gegenüber den Stromata normaler, durch Saponin gelöster roter Blutkörperchen. Damit glaubten die Autoren in einer Vermehrung der Gerüstsubstanz eine Ursache für die erhöhte Resistenz gefunden zu haben, und bezeichneten den Zustand als Pachydermie der roten Blutkörperchen. Sattler³⁰⁷) fand Resistenzerhöhung bei Injektionen körpereigenen Blutes und zugleich auch Vermehrung der Stromata als morphologischen Ausdruck für diese Resistenzerhöhung. Dagegen konstatierte Rosenthal³⁰⁸), daß die Resistenzsteigerung der Erythrocyten mit der Vermehrung des Stroma in keinem Parallelismus stehe, daß das „Stromaphänomen“ sich auch in vitro durch Zusatz von Phenylhydrazin hervorrufen läßt, daselbe außer mit einer Volumsvermehrung auch mit Gewichtszunahme verbunden ist, demselben aber keine Vermehrung der Lipoiden zugrunde liegt. Rosenthal glaubt eine Quellung der Stromata annehmen zu müssen.

Daß gewisse Beeinflussungen der roten Blutkörperchen dabei eine Rolle spielen, geht aus systematischen Untersuchungen von E. P. Pick und F. Silberstein³⁰⁹) hervor, nach welchen die Adsorption verschiedener Blutkörperchen (Hammel, Pferd, Rind, Schwein) mit dem Serum verschiedener Tierarten, mit verschiedenen Eiweißkörpern, dann mit Immunamboceptoren, Organextrakten, Lipoiden, Seifen und taurocholsauren Salzen im allgemeinen eine Beeinflussung der Resistenz ergab. Bei den meisten Reagentien kam eine Herabsetzung, in manchen Fällen eine Steigerung (d. h. Verminderung der Isotonie) durch heterologe Sera zustande, auch wenn sie nicht hämolysierten, durch Albumin (vom Pferd und Rind) auf Hammelblutkörperchen, durch Beladung mit Amboceptor. Alle Organextrakte (CINa, Alkohol) setzen die Resistenz roter Blutkörperchen herab, besonders wirksam waren die von Immuntieren, aus der menschlichen Leber, aus der Leber bei Karzinom, Phosphorvergiftung (auch vom Hunde); endlich geben alle Lipoiden (aus Lebern von Phosphorvergiftung bei Mensch, Hund) starke Herabsetzung, ebenso Lezithin allein. Steigerungen der Resistenz fanden sich bei der Behandlung von Hammelblutkörperchen mit Euglobulin von Pferd und Rind, mit Pepton W., bei der Immunisierung (Kaninchen) mit Pferdeserum, -blut, kristallisiertem Hämoglobin.

Strasser und Neumann¹⁷⁶⁾ fanden einen bemerkenswerten Unterschied bei der Eisen- und Arsen-therapie von Chlorosen und Anämien. Während bei der Eisen-therapie mit der Anreicherung der Blutkörperchen mit Hämoglobin ein Ansteigen der Isotonie, also eine Verminderung der Resistenz einhergeht, erzeugt Arsen mit der Hb-Zunahme ein Sinken der Isotoniewerte, was die Autoren als echte Erhöhung der protoplasmatischen Resistenz bezeichnen. Dieses Verhalten gegen Arsen könnte in einer gewissen Analogie mit den bereits mitgeteilten Beeinflussungen der roten Blutkörperchen durch Adsorptionsvorgänge stehen. Nach Gunn³¹⁰⁾ erhalten die roten Blutkörperchen, welche in vitro arsenige Säure fixieren, Resistenz gegen destilliertes Wasser.

Grawitz bezeichnet die Resistenz gegen Salzlösungen als „osmotische Resistenz“ gegenüber einer „vitalen Resistenz“, unter welcher er die gegen andere, nicht auf Änderung der Salzkonzentration beruhende Schädigung versteht. Begreiflicherweise hat der Grad der Resistenz gegen Gifte mit der osmotischen gar nichts zu tun, wie auch zwischen beiden die größten Gegensätze bestehen.

Außer gegen hypotonische Salzlösungen fand in jüngster Zeit auch die Resistenzprüfung gegen Blutgifte, wie namentlich Schlangengift, Saponin, Seifen, hämolytische Normal- und Immunsere usw. vielfach Anwendung. Dieselbe ist durchaus spezifisch und steht in keiner Beziehung zur Resistenz gegen osmotische Veränderungen. Sie schließt sich an die von Flexner und Noguchi²⁸¹⁾, namentlich von Kyes und Sachs²⁹⁷⁾ zuerst konstatierte verschiedene Resistenz der roten Blutkörperchen verschiedener Tiere gegen die Cobragifthämolyse an. Aber auch beim selben Tier, resp. auch beim Menschen ergaben sich unter pathologischen Verhältnissen Unterschiede; so fand sich eine Herabsetzung der Blutkörperchenresistenz gegen Cobragift bei Dementia praecox (Much und Holzmann³¹¹⁾, Hirschl und Pötzl³¹²⁾); die Blutkörperchen von Karzinommäusen und von mit Lues, namentlich mit Karzinom behafteten Menschen besitzen in einem höheren Prozentsatz eine erhöhte Resistenz gegenüber der Cobragiftlyse als die Blutkörperchen von Gesunden oder anderen Kranken im Durchschnitt, und andererseits zeigen die Blutkörperchen von Sarkomratten und von Menschen mit Sarkomen wieder eine Verminderung (R. Kraus, Pötzl, Ranzi und Ehrlich³¹³⁾); ferner haben v. Graff und Zubrzycki³¹⁴⁾ die Blutkörperchen des Nabelschnurblutes ähnlich wie die von Karzinomkranken resistenter gegen die Cobrahämolyse gefunden, während die Blutkörperchen gravidier Frauen sich wie normale verhielten; umgekehrt fördert das Serum von Gebärenden in hohem Maße die Cobralyse, dem Serum der Neugeborenen aber fehlt diese Fähigkeit (Bauer und Lehdorff³¹⁵⁾).

Nach Rywosch stehen die Empfindlichkeiten der verschiedenen Blutarten gegen Saponin und Wasser im umgekehrten Verhältnisse.

In der Stärke der Widerstandsfähigkeit gegen ClNa-Lösungen ordnen sich die verschiedenen Blutarten wie: Meerschweinchen, weiße Ratte, Hund, graue Ratte, Kaninchen, Schwein, graue Maus, weiße Maus, Katze, Rind, Ziege, Hammel und gegen Saponin (vollständige Lyse in 4–5 Stunden) wie: Hammel, Ziege, Rind, Katze, graue Maus, Schwein, graue Ratte, Hund, weiße Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen.

Die gegen Phenylhydrazin resistent gewordenen roten Blutkörperchen zeigen auch Resistenzvermehrung gegen verschiedene Blutgifte, z. B. Cobragift, nicht gegen Saponin (Morawitz und Pratt³¹⁶⁾, H. Hirschfeld³²³⁾); bei chronischer Bleivergiftung ist (Ramboušek³¹⁷⁾) die Resistenz gegen hypotonische ClNa-Lösung nicht alteriert, dagegen gegen $\frac{1}{10}$ -n-Natronlauge und gegen

Saponin bedeutend herabgesetzt. Saphir konstatierte nach Salvarsaninjektion Erhöhung der Resistenz gegen Saponin.

Lange bekannt ist die Resistenz, welche die Blutkörperchen bei der Immunisierung mit dem giftigen Aalserum erhalten (Kossel³¹⁸), Camus und Gley³¹⁹), Tschistowitsch³²⁰); Jacoby³²¹) fand dagegen auch gesteigerte Empfindlichkeit.

Die Resistenz gegen andere Schädigungen, wie z. B. mechanische, scheint wenig geprüft worden zu sein; Meltzer²⁹) führt das verschiedene Verhalten einzelner Blutarten an; so sind z. B. die Blutkörperchen des Meerschweinchens widerstandsfähiger und bleiben erhalten, wenn andere Blutkörper bereits zerfallen sind. Chvostek³²²) fand die Blutkörperchen des Hämoglobinurikers in ihrer Resistenz gegen C1Na-Lösung normal, während dieselbe gegen mechanisches Schütteln abnorm gering war.

VII. Die Viskosität des Blutes.

Die **Viskosität des Blutes**, der Grad seiner „inneren Reibung“, seiner Zähigkeit oder des „Flüssigseins“ wurde in den letzten Jahren vielfach studiert, teils zu klinischen Zwecken, teils in bezug auf theoretische Fragen (z. B. Einfluß auf die Herzarbeit). Bei den verschiedenen Methoden der Viskositätsbestimmung ergeben sich Abweichungen des Normalwertes. Kottmann^{v1}) sowie Hirsch und Beck^{v2}) bestimmten als solchen η 5,11, Bencev³) als mittlere Normalzahl 5,4. Determann^{v4}), Heß^{v5}) nehmen als Grenzwerte für den Mann 4,3—5,3, für die Frau 3,9—4,9, also im Mittel 4,75 an. Hauptsächlich haben für die Viskosität Bedeutung der Eiweißgehalt, die Zahl der Blutkörperchen und auch der Gasgehalt. Entsprechend den doch geringeren Veränderungen im Eiweißgehalt sind auch die Schwankungen des Plasmas viel geringer, nur zwischen 1,52—2,89, während die Viskosität des Gesamtblutes in weiten Grenzen, zwischen 1,71—22,89 schwankt. Dieselbe ist im allgemeinen beim Gesunden, unter Berücksichtigung gewisser Tagesschwankungen ziemlich konstant, sie wird auch nicht durch Erkrankungen sehr beeinflußt.

Zu erwähnen wäre vielleicht, daß Determann bei Vegetarianern mit relativ hohem Hämoglobingehalt (114 ‰) einen relativ niederen Viskositätswert von 4,25 gefunden hat; doch gaben Diätversuche keine nennenswerten Unterschiede, so daß es scheint, daß erst länger dauernde Unterschiede in der Ernährung, eiweißreiche resp. eiweißarme Kost, den Ausschlag geben. Eine gewisse Abhängigkeit besteht auch von Änderungen der Zirkulation, soweit dieselbe die Menge der Blutkörperchen und auch die Transsudation beeinflußt; dabei ist, wie Blunschy^{v6}) zeigte, nicht der Wasserverlust (Schwitzen) von Einfluß, sondern mehr oder weniger ausgiebige Ventilation des Blutes; 7stündiges Skifahren setzte die Viskosität um 14 ‰ herab, während eine $\frac{5}{4}$ stündige forcierte Arbeit im Zimmer dieselbe um 4,5 ‰ steigerte.

Sie geht im allgemeinen parallel mit der Zahl der Blutkörperchen, dem Hämoglobingehalte und dem spezifischen Gewichte; doch kann z. B. Sinken der Zahl der roten Blutkörperchen, des Hämoglobingehalts durch eine große Zahl von Leukocyten ausgeglichen und überkompensiert werden (bei Leukämie η um und über 5), wie überhaupt die Zahl der weißen Blutkörperchen auch von einem Einfluß zu sein scheint (Rotky^{v7}). Nach Blunschy^{v6}) steigt die Viskosität einer C1Na-Lösung mit dem Zusatz von Blutkörperchen, aber

nicht proportional, sondern immer rascher mit zunehmender Anzahl der Zellen. Die innige Beziehung zwischen Viskosität und Blutkörperchenzahl (Jacoby^{v3}) ergibt sich deutlich bei Polycythämien, z. B. für das Höhenklima (Determann) und ganz besonders bei der Vaquez'schen Erythrämie, bei welcher die höchsten Werte, die beobachtet werden, (Determann, Weber und Watson^{v9}) usw. s. S. 112) vorkommen. In geringerem Grade besteht auch, wie bereits erwähnt, eine Beziehung zur Leukocytose; die Viskositätssteigerung bei akuten eitrigen Entzündungen (W. Müller^{v10}) dürfte mit derselben zusammenhängen, während für die Viskositätssteigerung bei der Pneumonie auch Änderung im Gasgehalt von Einfluß sein könnte.

Aus der Beziehung zur Zahl der roten Blutkörperchen ergibt sich auch eine solche zum Hämoglobingehalt; doch können sich hier entsprechend den Differenzen zwischen Zahl der roten Blutkörperchen und Hämoglobingehalt auch gewisse Abweichungen ergeben, so daß Bachmann^{v11}) für die Beurteilung des Viskositätswertes mit dem Hämoglobinwert den Quotienten $\frac{\text{Hämoglobin}}{\text{Viskosität}}$ für wertvoll hält. Liegt derselbe nicht in den Grenzen zwischen 17 und 21, so besteht, selbst wenn der Viskositätswert für sich nichts Abnormes aufweist, eine pathologische Zusammensetzung des Blutes.

Viel inkonstanter ist die Relation zwischen spezifischem Gewicht und Viskosität, wie dies die Untersuchungen von Hirsch und Beck^{v2}) ergeben.

Von Bedeutung ist der Gasgehalt. Durch Kohlensäureaufnahme wird die Viskosität beträchtlich gesteigert (Korányi und Bence^{v12}), Determann); daher findet sich auch bei Stauung (Determann^{v4}), W. Heß^{v5}) die Viskosität stets erhöht. Blunschy^{v6}) zeigte direkt, daß venöse Blutkörperchen die Viskosität mehr erhöhen als arterielle. Ob die von manchen angenommene Quellung der roten Blutkörperchen durch CO₂-Aufnahme die einzige Ursache für die Viskositätszunahme ist, erscheint zweifelhaft, da auch im lackfarbenen Blute, welches gegenüber dem Serum eine um 20 % höhere Viskosität (Münzer^{v13}) besitzt, durch Einleitung von CO₂ dieselbe noch gesteigert wird. Darnach läge dieser Einfluß an der Bindung an das Hämoglobin (Adam^{v14})). Diese Bedeutung des Gasgehalts kommt auch in Frage bei den Viskositätssteigerungen in der Narkose, bei verschiedenen Krankheiten, wie Pneumonie, ferner bei manchen Polycythämien, insofern diese durch O-Atmung beeinflusst resp. erniedrigt werden. Bei Krankheiten mit Verminderung des Eiweißgehaltes, Nephritiden, findet sich ein Absinken der Viskosität; bei gleichzeitiger beträchtlicher Verminderung der roten Blutkörperchen, wie bei schwerer Anämie und Hydrämie, ergeben sich die niedersten Werte (1,8–2,0). Doch fand Burton-Opitz^{v15}) bei Phenylhydrazinvergiftung hohe Viskosität bei niedrigem spez. Gewicht (wohl infolge des Zerfalles der roten Blutkörperchen, vielleicht auch ihrer „Pachydermie“ s. S. 85).

Über die Bedeutung der Viskosität für die Blutströmung sind die Ansichten recht verschieden; Du Bois-Reymond, Brodie und Fr. Müller^{v16}) setzen dieselbe gering an, weil die Änderungen der inneren Reibung durch die Elastizität der Gefäße kompensiert wird; Heß^{v5}) hält dieselbe für bedeutungsvoll, indem jede Änderung derselben, nicht nur die Eindickung des Blutes, sondern auch die Verdünnung des Blutes (durch Beschleunigung der Zirkulation) die Herzarbeit vergrößern müsse. Jacoby^{v8}) zeigte allerdings, daß die Viskositätssteigerung durch Vermehrung der Blutkörperchen allein keine

Wirkung auf den Blutdruck und die Herztätigkeit habe (vergl. Transfusion), während die Injektion einer 10proz. Gummilösung und eines an Blutzellen reichen Blutes deutlich blutdrucksteigernd wirkt (vergl. darüber Thomas¹⁷⁾).

VIII. Die Regeneration der roten Blutkörperchen.

Die Entwicklung der roten Blutkörperchen ist, wie die der Blutzellen überhaupt, dermalen noch strittig. Fest steht nur, daß sich dieselben aus den kernhaltigen Hb-haltigen Erythroblasten entwickeln, und daß diese Entwicklung im postfötalen Leben im Knochenmark stattfindet, wie dies seit E. Neumann³²⁴⁾ und Bizzozero³²⁵⁾ bekannt ist. Der Erythroblast besitzt häufig noch ein basophiles Protoplasma, das unter Bereicherung mit Hämoglobin polychromatisch, dann eosinophil und orangeophil wird. Engel⁷⁴⁾ hält die Umbildung der polychromatischen Erythroblasten, welche die Hauptmasse der kernhaltigen roten Blutkörperchen im Knochenmark ausmachen, in orthochromatische nicht für erwiesen; es wäre sehr wohl möglich, daß beide gleichaltrige Zellformen darstellen. Im Blute des Fötus um den 8. Monat finden sich neben normalen eosinophilen Normoblasten auch polychromatische. Die Bildung der Erythroblasten erfolgt nach Bizzozero und Torre³²⁶⁾ bei den Vögeln in den Kapillaren des Knochenmarks, nach Neumann³²⁷⁾, Denys³²⁸⁾, van der Stricht³²⁹⁾, Naegeli⁹⁰⁾, Helly³⁴⁰⁾ auch bei den Säugetieren intrakapillar; v. Ebner¹⁰⁾ konnte sich davon nicht überzeugen; er hebt ihr Vorkommen in Häufchen zwischen den Markzellen hervor, wie es gewiß oft zu sehen ist; Schridde aber betont die extrakapilläre Bildung; auch unter pathologischen Verhältnissen (Osteosklerose) spielen sich nach Askanaazy³³⁰⁾ „die letzten Versuche der Blutbildung fast nur noch innerhalb der Blutgefäße ab“.

1. Die Entkernung der Erythroblasten.

Die Art der Umbildung des Erythroblasten in den kernlosen Erythrocyten ist bereits strittig. Allerdings ist die alte Anschauung von einer Abschnürung der roten Blutkörperchen vom Erythroblasten (Malassez³³¹⁾, Ranvier³³²⁾) allgemein verlassen, ebenso wie Hayems³³³⁾ Annahme von der Genese aus Blutplättchen (daher auch Hämatoblasten genannt), welche Theorie selbst von den französischen Autoren aufgegeben ist (Jolly³³⁴⁾). Die Überzeugung, daß jeder Erythrocyt als solcher ein kernhaltiges Vorstadium hat, ist allgemein. Für den Vorgang bei dieser Umwandlung bestehen 2 Theorien: durch Ausstoßung des Kerns oder durch seine Auflösung.

Die Ausstoßung des Kernes wurde zuerst von Rindfleisch³³⁵⁾ vertreten, dem sich van der Stricht³²⁹⁾, Howell³³⁶⁾, Kostanecki³³⁷⁾, Saxer³³⁸⁾, Aschheim³³⁹⁾, Jolly³⁴⁰⁾, Weidenreich³⁴⁷⁾ anschließen; Howell brachte die Ausstoßung des Kerns mit der Bikonkavität der Erythroblasten in Verbindung; außerdem wurde namentlich das von Saxer in den Bildungsstätten beschriebene Vorkommen von Phagocytose der Erythrocytenkerne (ähnlich auch Jolly) als Argument angesprochen; Weidenreich legt dagegen mehr Bedeutung auf eine vorausgehende Karyorrhexis, so daß die Kerntrümmer allmählich zur Ausscheidung kommen. Die Bilder von exzentrischer und peripherer Lage des Kerns werden als artifizielle bezeichnet (Pappenheim und O. Israel⁴²⁾), und der so häufig beobachtete Zerfall wird als die der Auflösung vorausgehende Degeneration betrachtet.

Kölliker³⁴¹⁾, E. Neumann nahmen an, daß der Kern allmählich schwindet, resp. nicht mehr sichtbar wird; Bizzozero³²⁵⁾, Pappenheim und Israel⁴²⁾, Albrecht³⁴²⁾, Eliasberg³⁴³⁾, Freiberg³⁴⁴⁾ vertreten die Karyolyse entweder direkt (Heinz³⁴⁵⁾, Neumann) oder nach vorausgegangener Pyknose und Karyorrhesis (Pappenheim³⁴⁶⁾ im Mäuseblut, Schridde²⁾ für menschliches Blut), wie solche Vorgänge bei degenerierenden Zellen überhaupt beobachtet werden. Auch als Vorgang der Atrophie unter Verschwinden der Struktur, Homogenisierung und folgender Auflösung des Chromatins im Kernsaft mit Umwandlung des Basochromatins in Oxychromatin wird der Vorgang betrachtet. Knoll⁵⁾ erblickt in den von ihm gefundenen Verbindungen zwischen dem abasichromatischen Kerngerüst und dem Cytoplasma („Kernbrücken“) eine wesentliche Stütze für den Vorgang der Karyolyse; für diesen Vorgang spricht auch der Nachweis von Kernsubstanzen in den roten Blutkörperchen (vgl. S. 96). Grawitz, auch Pappenheim geben wie Arnold, Helly, Türk, Bloch³⁴⁹⁾ neben dem physiologischen Vorgang der Auflösung auch die Ausstoßung des Kerns in toto als einen pathologischen Vorgang zu; Ehrlich-Lazarus nahmen für die Umwandlung der Normoblasten die Ausstoßung, für die Megaloblasten die Auflösung an.

Die Auflösung des Kerns scheint der gewöhnliche Vorgang zu sein. Außer dieser, der Kernzerbröckelung und dem Kernaustritt zählt Engel¹³³⁾ auch die Bildung endoglobulärer Blutplättchen resp. der Nucleoide zu den Arten der Entkernung. (Über Kernreste wie das Jollysche Körperchen, basophile Granula vgl. S. 59 u. 68.)

Ob sich die kernhaltigen roten Blutkörperchen immer und nur aus hämoglobinhaltigen resp. hämoglobinarmen Zellen, Zellen ihrer Art, entwickeln, oder ob sie auch aus ungefärbten Zellen, weißen Blutkörperchen, entstehen, ob dies nur fötal oder auch postfötal der Fall ist, — ist ebenfalls strittig. Die älteste Anschauung Köllikers³⁵⁰⁾, Virchows u. a. von der Umwandlung der roten Blutkörperchen aus weißen schien durch die Untersuchungen Bizzozeros und seiner Schüler (Salvioli³⁵¹⁾), welche an allen physiologischen (Knochenmark) und pathologischen Bildungsstätten (Milz) reichlich Karyokinesen in Erythroblasten nachgewiesen hatten, überflüssig. Bizzozero fand in diesem Nachweis mit Recht eine Art Beweis gegen die doch hypothetischen Annahmen der Umbildung. Auch mit den embryologischen Tatsachen schien diese Lehre in Übereinstimmung zu stehen, daß das Knochenmark die letzte aus dem Fötalleben übrig bleibende Entwicklungsstätte der roten Blutkörperchen ist, wobei sich eine Kontinuität der Entwicklung der roten Blutkörperchen aus den zuerst im Fruchthofe resp. Dottersack und später in den fötalen Bildungsherden sich entwickelnden Erythroblasten ableiten ließ.

Diese Ansicht wurde jedoch nicht allgemein akzeptiert; im Gegenteil, namentlich noch in den letzten Jahren, vielfach bekämpft, wobei man sich allerdings nicht verhehlen kann, daß Spekulation und Theorie einen größeren Einfluß genommen haben, als die objektive Betrachtung es fordert. Zur Orientierung über die strittigen Fragen und auch zur Illustration der verschiedenen Ansichten ist es unerlässlich, auf die embryonale Entwicklung einzugehen, wobei für die weiteren Details übrigens auf die Zusammenstellungen in der Literatur (H. F. Müller³⁵¹⁾, Oppel³⁵²⁾, Wertheim³⁵³⁾, Pappenheim³⁵⁴⁾, v. Ebner¹⁰⁾, Naegeli⁹⁰⁾, Schridde²⁾, Rieux³⁵⁵⁾) verwiesen sei.

2. Embryonale Entwicklung der roten Blutkörperchen.

Die ersten roten Blutkörperchen beim Embryo entwickeln sich aus Bildungszellen, soliden Zellmassen der primitiven Gefäßanlage am Dottersack resp. den Dottergefäßen des Hühnchens so, daß die peripheren Zellen zu Endothelien, die zentralen unter Auftreten von Plasma zu Blutkörperchen werden, so daß, wie Naegeli sich ausdrückt, Gefäßwandzellen und Blutzellen im Verhältnis von Geschwistern zueinander stehen; nach Schridde²⁾ entstehen bei menschlichen Embryonen (bis 10 mm) die Blutkörperchen aus den Gefäßwandzellen. Beim Menschen, wo sich nach Dandy³³⁶⁾ ein Nabelgefäß-Chorionkreislauf synchron oder noch vor dem Dottersackkreislauf (Embryo mit 7 Urwirbeln) entwickelt, würde eine zweite Blutbildungsstätte in den Kapillaren des Chorions bestehen, in welchen durch Proliferation des Endothels Blutzellen entstehen. Diese primordialen Blutkörperchen sind rundlich oder elliptisch, beträchtlich größer als die im späteren embryonalen Leben oder im Knochenmark des Erwachsenen. Sie wurden von Howell³³⁶⁾, der zuerst verschiedene Formen im Embryonalblute (Katze) erkannte, mit den der Reptilien (Erb³⁵⁷⁾), von Petromyzon (Renaut³⁵⁸⁾) verglichen, als Ahnenblutkörperchen (ancestral corpuscles) bezeichnet, und sind identisch mit Hayems globules nucléaires géantes. Dieselben haben einen Durchmesser von 9—15 μ , einen heller oder dunkler gefärbten Kern. Mit diesen Zellen analogisiert Ehrlich seine Megaloblasten; Engel¹³³⁾ nannte sie Metrocyten 1. Ordnung. Sie sind nach Bizzozero³⁵⁹⁾ die Stammzellen der späteren kleineren embryonalen Normoblasten, globules nucléaires à moyenne taille Hayems, mit deren Erscheinen sie allmählich verschwinden. Sie vermehren sich in der Zirkulation intravaskulär (Naegeli³¹⁰⁾) aus seßhaft gewordenen (Bizzozero) oder entstehen aus Gefäßwandzellen (Schridde) resp. primären Gefäßanlagen; in der ersten Zeit bilden sie die einzigen Blutzellen (Kölliker, v. Ebner, van der Stricht, Naegeli, Schridde usw.). Dies wäre die erste Periode der Blutentwicklung nach Schridde: intravaskuläre Entwicklung Hb-haltiger primärer Erythroblasten (Embryonen bis 10 mm Länge).

Mit der Entwicklung des Gefäßsystems im Embryo entstehen vorübergehend Blutbildungsherde in verschiedenen Organen, wie im Netz, namentlich in der Leber, später auch in der Milz. Die Leber stellt in der Embryonalzeit ein hervorragend hämatopoetisches Organ dar, und zwar entwickeln sich in diesem prämedullären Stadium gleichzeitig auch weiße Blutkörperchen, wie M. B. Schmidt³⁶¹⁾ es bereits nachgewiesen hat. In ihren Kapillaren entwickeln sich nach Bizzozero, van der Stricht³²⁹⁾ aus den vorhandenen hämoglobinhaltigen, seßhaft gewordenen primordialen Blutzellen eine kleinere Generation von Erythroblasten, welche den späteren Normoblasten, Hayems cellules à taille moyenne, entsprechen; auch nach Naegeli entstehen intravaskulär rote Blutkörperchen, extravaskulär Myeloblasten und Riesenzellen, während nach Schridde Erythroblasten und myeloide Zellen extravaskulär zur Entwicklung kommen, wie es seinerzeit bereits M. B. Schmidt gefunden, der aber die Neubildung der weißen Blutkörperchen aus den Endothelien, die der roten aus den farblosen, also eine gemeinsame Stammzelle annahm; eine solche hatten schon früher Howell, Kuborn³⁶²⁾ angenommen. Saxer³³⁸⁾ sah als gemeinsame Stammzelle eingewanderte primäre Wanderzellen an. Mollier³⁶³⁾ nimmt die Zellen des Reticulums für die Entwicklung der Gefäße sowohl als der gemeinsamen Blutstammzellen in Anspruch.

Eine ebensolche Entwicklung roter Blutkörperchen besteht auch in der Milz, und endlich mit der Anlage des Knochenmarks, im 3. Monate, in diesem. Schridde bezeichnet diese Epoche, wo allein außerhalb der Blutgefäße eine Blutzellbildung stattfindet, und auch die Parenchymzellen des myeloischen Gewebes produziert werden, als die zweite Periode der Blutbildung, welcher mit der viel später eintretenden Entwicklung kleiner Lymphocyten um die Lymphgefäße die dritte Periode der Blutbildung folgt.

Nach M. Askanazy³⁶⁴⁾ neuesten Untersuchungen besteht an der extravaskulären Blutbildung in der Leber kein Zweifel; er negiert aber eine so scharfe Scheidegrenze im 2. Embryonalmonate, wie Schridde eine solche annimmt, da die Blutkörperchenbildung im Blutstrom und im Mesenchym des Bauchraumes, in Kapillardivertikeln der Leber noch weiter besteht (Embryonen von 11 mm Länge).

Für die endotheliale Genese der Blutzellen in der embryonalen Leber konnte Askanazy jedoch keinen deutlichen Anhaltspunkt gewinnen; er kommt wieder zu dem bereits einmal (1904³⁶⁵⁾) formulierten Schluß, „daß sich Wanderzellen aus dem Blute beziehungsweise Mesenchym in der Leber ansiedeln, wie dies Saxer³³⁸⁾ und zum Teil auch Maximow aus ihren Beobachtungen erschlossen haben“.

Verschiedene Autoren (außer Maximow³⁷¹⁾ z. B. auch Lobenhoffer³⁶⁶⁾) nehmen eine amöboide Beweglichkeit der Erythroblasten an.

Mit der zunehmenden Erythropoese in der Leber tritt die Vermehrung der Erythroblasten in der Zirkulation zurück, und verschwinden die großen primären Erythroblasten; dabei besteht aber eine Differenz der Anschauung dahin, daß, während sie nach Bizzozero und Engel die Stammzellen der kleineren Erythroblasten darstellen, nach Schridde sie überhaupt verschwinden, und aus den Kapillarzellen (Leber) eine neue Generation von Erythroblasten auftritt, welche die primären Erythroblasten verdrängen. Aus beiden Formen waren durch Verlust der Kerne kernlose Zellen entstanden, die gegen Ende des fötalen Lebens immer zahlreicher gegenüber den kernhaltigen auftreten.

Nach Engel verlieren die primären Erythroblasten (Metrocyten 1. Ordnung) ihre Kerne nicht; erst ihre weiteren Generationen, die Metrocyten 2. Gen., welche einen kleineren, oft pyknotischen Kern besitzen, der niemals Mitose zeigt, sind die Jugendformen kernloser Zellen, der Makrocyten.

Die hämatopoetische Tätigkeit der Leber dauert durch die ganze Fötalzeit und erlischt erst zur Zeit der Geburt oder bald nachher.

Die Milz enthält im 5. und 6. Fötalmonat myeloides Gewebe.

Thymus und Lymphdrüsen scheinen nur vorübergehend Blutbildungsherde zu besitzen. Die erstere ist, wie schon embryonal, kein eigentliches hämatopoetisches Organ (Stöhr³⁶⁷⁾, Löw³⁷⁵⁾, Schridde).

Die Erythropoese im Knochenmark wird, wie die Entwicklung der Myeloblasten und der Megakaryocyten in der zweiten Hälfte der Embryonalzeit immer mächtiger, bis dasselbe zuletzt die hervorragendste, im extrauterinen Leben die ausschließliche Bildungsstätte der roten Blutkörperchen und auch der Granulocyten und Megakaryocyten darstellt. Erythro- und Myelopoese gehen somit von der prämedullären Periode an nebeneinander einher.

Es ergeben sich somit in der embryonalen Genese der roten Blutkörperchen nach zwei Richtungen prinzipielle Gegensätze: der eine über das

Entstehen der Bildungselemente in den Bildungsstätten, ob Einwanderung resp. Ansiedlung von im Blut oder im Mesenchym differenzierten Bildungszellen oder autochthones Entstehen derselben aus den Gefäßwandzellen (Schridde), und der zweite, ob eine frühzeitige Differenzierung der Stammzellen für rote und weiße Blutkörperchen besteht, so daß die roten Blutkörperchen immer von Zellen ihrer Art abstammen, oder ob aus einer gemeinsamen ungefärbten Stammzelle die roten und weißen Blutkörperchen hervorgehen.

Wie M. B. Schmidt³⁶¹⁾ so hatten schon H. F. Müller³⁵¹⁾ eine für rote und weiße Blutkörperchen gemeinsame Stammzelle, dagegen Löwit³⁶⁹⁾ und Denys³²⁵⁾ je eine ungefärbte, die primären Erythroblasten und Leukoblasten, angenommen. Da außerdem die weißen Blutzellen in der Leber nicht als Vorstufen von Granulocyten (die aber in der Leber noch vor dem Knochenmark zur Beobachtung kommen, Schridde, M. Askanazy), als Myeloblasten, sondern als Lymphocyten aufgefaßt werden, so wird dementsprechend von einer Anzahl von Autoren auf Grund der morphologischen und tinktoriellen Ähnlichkeit eine gemeinsame Stammzelle für alle Blutzellen, der „Urlymphocyt“, angenommen.

Damit lebte die ältere Vorstellung der Entwicklung der roten Blutkörperchen aus weißen Blutkörperchen nicht nur für die fötale Entwicklung, sondern auch für die postembryonale wieder auf. Pappenheim³⁷⁰⁾, Maximow³⁷¹⁾, Weidenreich³⁴⁷⁾, Dantschakoff³⁷³⁾ sind Anhänger dieser Anschauung, welche in den verschiedensten Formen vertreten wird.

Die Schwierigkeit wird noch dadurch erhöht, daß selbst die hämoglobinfreien primären Blutzellen im Dottersack, nur auf Grund tinktorieller Verhältnisse, als weiße Blutkörperchen und sogar als Lymphocyten (Maximow, Dantschakoff, auch Weidenreich) bezeichnet werden, wo es sich hier doch um eigentlich undifferenzierte oder um wenig differenzierte Zellen, teilweise um Bildungszellen handelt, während der Ausdruck „Lymphocyt“ schon längst für eine differenzierte Zelle, die der Lymphdrüsen, vergeben ist. Im Dotterkreislauf kommen nur kernhaltige, zuerst hämoglobinfreie, aber sehr bald hämoglobinhaltige rote Blutkörperchen vor, während wirkliche Lymphocyten erst viel später erscheinen, und embryonal nach manchen Autoren die Erythropoese und Myelopoese überhaupt getrennt von der Entwicklung lymphatischen Gewebes einhergeht (Naegeli, Schridde).

Nach Weidenreich³⁴⁷⁾ erhält sich jene undifferenzierte weiße Blutzelle, der Urlymphocyt, durch das ganze Leben, erzeugt aber nur an gewissen Orten und unter bestimmten Verhältnissen kernhaltige rote Blutkörperchen, sonst weiße. Im embryonalen Leben würde diese Zelle zunächst in den Blutinseln der Nabelblase des Fötus, dann in der Leber, Milz, den Lymphdrüsen, aber auch sonst im Bindegewebe (nach Dominici³⁷⁴⁾ und Pardi³⁷⁶⁾) und zuletzt im Knochenmark zum Teil rote, zum Teil weiße Elemente liefern. Im postfötalen Leben würde sich diese doppelte Fähigkeit nur im Knochenmark bewahren, aber an anderen Orten unter normalen Verhältnissen schwinden und nur zu Leukocytenbildung führen. Auf gewisse Reize hin könnte die verlorene Funktion wieder erworben werden. Diese Zelle würde also eine indifferente Dauerform vorstellen.

Pappenheim differenziert allerdings die „lymphoide“ basophile Vorstufe des hämoglobinarmer Erythroblasten von seinem Großlymphocyten, welcher die Stammform der Lympho- und der Leukocyten ist, als Hämoblasten (Prohämoblasten). Dantschakoff läßt beim Hühnchen neben den im Dottersack entstandenen großen „Lymphocyten“, welche in den ersten 4 Tagen nur rote Blutkörperchen bilden, aus

Gefäßendothelien und Mesenchymzellen einen Wanderzellenstamm entstehen, der morphologisch dem großen Lymphocyten des Dottersackes entspricht und sich zu hämoglobinhaltigen Zellen sowie zu den verschiedenen Lymphocyten und zu Granulocyten differenziert. Die Fähigkeit der Gefäßendothelien, diese Stammzelle zu bilden, bleibt für das ganze Leben erhalten. Maximow's Befunde beim Kaninchen stimmen mit den Vorgängen beim Hühnchen überein. Doch geben beide Autoren schon frühzeitige Differenzierungen an; so Maximow: während die Lymphocyten im Dottersack Erythroblasten und Megakaryocyten, in der Leber Megakaryocyten, Erythroblasten und Granulocyten erzeugen, wuchern sie in der Thymus nur als solche und erzeugen fast ausschließlich nur Lymphocyten; W. Dantschakoff findet: Die Differenzierungsprodukte der großen und kleinen Lymphocyten sind doch etwas verschieden; die großen Lymphocyten erzeugen im fötalen und postfötalen Leben vornehmlich hämoglobinhaltige Elemente und Granulocyten, die kleinen Lymphocyten erzeugen Mastzellen, Plasmazellen und besonders für das lockere Bindegewebe der Vögel charakteristische Zellen mit azurophilen Granulis.

Es besteht kein Zweifel, daß Normoblasten mit stark polychromatischem Protoplasma sich von anderen Zellen mit basophilem Protoplasma wesentlich nur durch die verschiedene Chromatinanordnung im Kerne unterscheiden. Doch erfährt dieselbe mit der weiteren Reifung der Zelle gewisse Änderungen.

Mit solchen Vorgängen der Kernveränderungen an den Erythroblasten wurde aber die genetische Beziehung, die manche Autoren zwischen Lymphocyten und Erythroblasten annehmen, zu erweisen getrachtet. Die jungen Erythroblasten besitzen hellere, aus einem lockeren Chromatingerüst bestehende Kerne; am häufigsten sind solche an den Megaloblasten zu sehen; die älteren Zellen und überhaupt mehr die Normoblasten besitzen einen dunkleren Kern mit Radspeichenstruktur. Das Vorkommen von hell- und dunkelkernigen, ambly- und trachychromatischen Megaloblasten und Normoblasten führt Pappenheim³³⁴ zur Annahme, daß die jeweils amblychromatischen Zellen sich aus großen Lymphocyten, die trachychromatischen aus kleinen Lymphocyten entwickeln. So würde aus einer reifen Zelle (kleiner Lymphocyt) eine unreife Zelle (Erythroblast) werden, was nicht sehr wahrscheinlich ist (Engel). Es wird übrigens auch der entgegengesetzte Vorgang angenommen (Mosso), daß nämlich der polychromatophile Erythroblast Hb verliert und rein basophil wird, morphologisch daher einem Lymphocyten gleicht.

Dagegen vertreten Naegeli, Helly, Schridde die Anschauung, daß die Entwicklung der roten Blutkörperchen getrennt von jener der weißen zustande komme, wie denn auch unter den weißen die Entwicklung der myeloiden getrennt von der der lymphatischen Zellen verläuft. Es läßt sich nicht leugnen, daß nicht allein gewisse theoretische Anschauungen, sondern selbst die Deutung sich immer wiederholender Befunde die großen, anscheinend unüberbrückbaren Gegensätze verursachen. Ein solcher ist z. B. die Farblosigkeit der ersten primordialen Blutzellen. Alle Autoren finden dieselbe; ein Teil nun — obwohl sie sich überzeugen, daß diese Zellen durch Hb-Aufnahme in Erythroblasten übergehen, ja daß sie eine Zeit lang die einzigen Blutzellen darstellen (nicht nur Naegeli und Schridde, sondern auch Autoren der Gegenseite, wie Dantschakoff geben dies zu) — bezeichnen dieselben nicht nur als weiße Blutkörperchen, sondern sogar als Lymphocyten. Nur die morphologische Ähnlichkeit wird zur Begründung herangezogen, denn sonst wäre die Tätigkeit der Hb-Bildung allein ausschlaggebender Grund, diese Zellen, so wie es seinerzeit Kölliker, van der Stricht, Bizzozero usw. angenommen haben, eben als jüngste Formen der Erythroblasten zu betrachten. Sie stehen doch in Analogie mit jenen embryonalen Formen weißer Blutkörperchen, welche erst später Granula entwickeln, mit den verschiedensten Epithelien, die erst mit der Ausbildung der Schleimhäute resp. Drüsen ihre charakteristischen, durch spezifische Tätigkeit erworbenen Eigenschaften gewinnen. Es kann unmöglich richtig sein, solche zum Teil direkt von Bil-

dungszellen abstammende Elemente mit Zellen des erwachsenen Organismus in eine Kategorie zu fassen.

So kommt es dann dazu, daß sich Autoren finden, welche auf Grund solcher willkürlichen embryologischen Deutungen den Lymphocyt Ehrlichs nicht nur als „fertige Zelle“ angreifen, sondern zur Urform der Blutzellen sämtlicher Wirbeltiere machen: nach Freidsohn³⁷⁷⁾ ist der „Lymphocyt“ Ehrlichs die primäre Stammzelle der roten und weißen Blutkörperchen bei den Amphibien; da nun bei den niederen Wirbeltieren ungranulierte weiße Blutkörperchen, „Lymphocyten“ überwiegen, auch bei jungen Säugern Lymphocyten zahlreich sind, so wird der „Lymphocyt“ entgegen Ehrlichs Anschauung von einer fertigen Zelle ontologisch und phylogenetisch zum ersten Blutelement.

Bei großer Hämoglobinarmut, wie chronischer Blutungsanämie scheint die Differenzierung der Hb-freien Vorstufen besonders schwierig zu werden; Helly beschrieb als Erythrogonien solche niedere pathologisch auftretende Formen; allerdings hält er die Myeloblasten für solche Bildungszellen der roten Blutkörperchen.

E. Neumann³⁷⁸⁾ hat einst der Bizzozzer'schen Theorie von der ausschließlichen Abstammung der Erythrocyten von Erythroblasten, die heterotopische Markentwicklung, ja überhaupt die spätere Markbildung bei der Verknöcherung isolierter Knorpel, wie der Kehlkopfknorpel, entgegengehalten. Auch jetzt (Schridde) bildet diese späte wie auch pathologische Markbildung ein starkes Argument für ein autochthones Entstehen der Blutzellen. Man versuchte zwar dieselbe durch Ansiedelung verschiedener eingeschwemmter Markzellen zu erklären und führte das, wenn auch seltene, normale Vorkommen von Erythroblasten im Blute (Ascoli³⁷⁹⁾, Löwit u. a.) hierzu an, welches bei Tieren schon von Neumann u. a. nachgewiesen ist (vergl. Weidenreich³⁴⁷⁾).

Maximow³⁸⁰⁾ glaubte bei dem gewiß sehr komplexen Vorgange der Verkalkung und nachfolgenden Knochenbildung in der Niere nach Unterbindung der Art. renalis ein Objekt gefunden zu haben, die Abstammung der hier sich entwickelnden Markzellen, auch der Erythroblasten aus den Lymphocyten des zirkulierenden Blutes nachweisen zu können. Freudenstein³⁸¹⁾, welche die Entwicklung des Knochenmarks in heterotopen Knochenbildungen untersuchte, kam zu der Annahme, daß die Quelle der Markzellen in der Wand bzw. der Umgebung der eingewachsenen Blutgefäße zu suchen sei, eine Annahme, welche mit der Entwicklung der Erythroblasten und myeloiden Zellformen aus den Gefäßwandzellen nach Schridde harmonieren würde. Bekannt ist, daß mit ganz seltener Ausnahme (Gierke³⁸²⁾), Markentwicklung in der Nebenniere) den physiologischen wie pathologischen Knochenbildungen (z. B. in pleuritischen und perikarditischen Pseudomembranen, sklerotischen Gefäßen) immer Verkalkungen, bei Knorpel auch asbestartige Degeneration vorausgehen; es liegt nahe, in diesen Gewebsveränderungen den Reiz zu suchen, welcher die in den Gefäßwandzellen von der Embryonalzeit her schlummernde Potenz zur Blutzellbildung anregt.

3. Pathologie der Erythropoese.

Unter physiologischen Verhältnissen und auch in pathologischen, welche nicht eine direkte Schädigung der roten Blutkörperchen oder des Knochenmarks veranlassen, erfolgt die Neubildung, der Ersatz für zugrunde resp. verloren gegangene rote Blutkörperchen im Knochenmark, in welchen sich immer Erythroblasten finden; dabei braucht es nicht zur Ausschwemmung solcher

in die Zirkulation zu kommen. Nach Löwit enthalten die Knochenvenen kernhaltige rote Blutkörperchen, spärlich finden sich solche im rechten Herzen. Die Lebensdauer eines roten Blutkörperchens kennen wir nicht, sie wird auf ca. 3 Wochen geschätzt; alles spricht dafür, daß sie in den eigenartig gebauten Gefäßen der Milz zurückgehalten und extravaskulär in Zellen zugrunde gehen; blutkörperchenhaltige Zellen in der Milz sind ein gewöhnlicher Befund. Ob die hämolytische Wirkung des Milzpreßsaftes damit in Beziehung steht, bleibt dahingestellt. Es spricht aber vieles dafür, daß die bei der Auflösung frei werdenden eisenhaltigen Stoffe zu neuer Bildung von Hämoglobin verwendet werden.

Gesteigerter Verbrauch, schon leichte Blutverluste von 200—300 ccm steigern die Regeneration. Junge Blutkörperchen zeigen eine deutliche Sauerstoffzehrung (Warburg, Morawitz); wie Masing³⁵³⁾ für solche Blutkörperchen am Kaninchen und der Gans nachgewiesen hat, enthalten dieselben mehr Phosphatide und Nucleinsäure als in der Norm, und zwar im allgemeinen um so mehr, je lebhafter die Regeneration ist.

Überschreiten Blutverluste beträchtlich den täglichen Verbrauch, so wird die Regeneration lebhafter, ohne jedoch aus den physiologischen Bahnen zu weichen; das Knochenmark wird zellreicher, Fettmark mehr oder weniger in Zellmark umgewandelt. Diese Umwandlung erfolgt in den langen Röhrenknochen, wie E. Neumann zuerst nachgewiesen hat, gesetzmäßig in zentrifugaler Richtung, distalwärts. Bizzozero bereits hebt in denselben den Reichtum von Mitosen in Erythroblasten hervor. Es erscheinen kernhaltige rote Blutkörperchen reichlicher in der Zirkulation, ja zahlreich: „Blutkrisen“, wie v. Noorden¹³⁶⁾ dieses Auftreten nannte, ferner polychromatische, auch basophilgeklärte Erythroblasten, selten in Mitose (Askanazy⁷³⁾).

Nach Ritz³⁵⁴⁾ erfolgt die Regeneration bei Blutgiftanämien rascher als bei Aderlaßanämien. Häufig bleibt bei reichlicherer Regeneration der Hb-Gehalt zurück; Otto³⁷²⁾ zeigte schon, daß nach einem Aderlaß die Zahl der Blutkörperchen bereits am 4. Tage, der Hb-Gehalt am 7. Tage normal ist; nach Aron³⁵⁵⁾ soll auch ein Fe-armer Farbstoff gebildet werden. Mangel an Eisen stört die Regeneration, wie es Versuche an jungen Hunden bei eisenarmer Kost erwiesen (David¹⁵⁹⁾), ebenso Hösslin³⁵⁶⁾ und Eger). Es ist aber strittig, ob die Hb-Bildung nur an der Bildungsstätte stattfindet oder auch in der Zirkulation; wiederholt wurde im Milzvenenblute ein erhöhter Hb-Gehalt nachgewiesen (Malassez⁴³³⁾, Krüger^{433a)}).

Merkwürdig ist die Angabe von Timofejevsky³⁵⁷⁾, welcher nach Injektion von septischen Stoffen beim Kaninchen und beim Hunde unter Zerstörung roter Blutkörperchen bereits in sehr kurzer Zeit ein massenhaftes Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen in Mitose beobachtete; zwei Stunden nach der Injektion zählte er in 1 ccm 11,357 Erythroblasten, von denen 7,7 % in Mitose begriffen waren. Es erscheint fraglich, ob es sich da um wirklich so rapide Neubildung handelt, oder ob da nicht jene noch ungeklärte Erscheinung vorliegt, daß agonal Erythroblasten auftreten; Naegeli nimmt an, daß das Knochenmark die Fähigkeit verloren hat, die unreifen Formen zurückzuhalten; vielleicht sind es Zustände von Gefäßblähung, durch die bei starker Füllung diese unfertigen Elemente aus den Kapillaren ausgeschwemmt werden.

Bei schweren, länger dauernden, durch wiederholte Aderlässe oder durch Blutgifte hervorgerufenen Anämien, wie solche experimentell seit Bizzozero und Salvioli³⁵⁸⁾ zum Studium der Regenerationsvorgänge verwendet werden, tritt Erythropoese auch in Organen auf, welche nur embryonal eine solche Tätigkeit besaßen, so namentlich in der Milz (bereits von Bizzozero konstatiert), aber auch in Leber (Rindfleisch³³⁵⁾) und Lymphdrüsen (M. Askanazy³⁶⁵⁾), Netz; es entwickelt sich eine „**extramedulläre Blutbildung**“. Die

Angaben der einzelnen Experimentatoren variieren bezüglich derselben bei den Aderlaßanämien, indem v. Domarus³⁸⁸), Meyer und Heineke³⁸⁹), Freytag³⁹⁰), Dominici³⁹¹) myeloide Herde in der Milz finden, während Morawitz und Blumenthal³⁹²), Itami³⁹³) dieselben stets vermissen. Übereinstimmender sind die Befunde über extramedulläre Erythropoese bei Blutgiftanämien (Phenylhydrazin, Pyrogallol usw.) nach Heinz²²⁸), Reckzeh³⁹⁴), v. Domarus usw. (siehe Lit. bei H. Fischer³⁹⁵)), teilweise zeigt sie auch hier ein inkonstantes Vorkommen (Sternberg³⁹⁶)). Unterschiede im Alter der Tiere (Freiberg, Reckzeh), Grad und Dauer der Anämie, namentlich mit dem Bluterfall zusammenhängende Vorgänge (vergl. unten die Versuche Itamis), vielleicht nicht minder individuell verschiedenes Verhalten könnten den Differenzen zugrunde liegen. Eine bemerkenswerte Analogie bieten in der menschlichen Pathologie die schweren Anämien auf hämotoxischer Grundlage wie die perniziöse (kryptogenetische) Anämie, bei welcher mehrfach, so besonders von v. Domarus, Meyer und Heineke, Askanazy erythroblastische Herde in der Milz, auch in der Leber und den Lymphdrüsen gefunden wurden, während Grawitz dieselben vermißte, Sternberg sie in der Leber seltener, in der Milz häufiger fand, was Askanazy³⁶⁴) dahin bestätigt, daß er bei perniziöser Anämie nie Blutbildung in der Leber fand. Meyer und Heineke sprechen von einer fast gesetzmäßigen Regelmäßigkeit dieser „myeloiden“ Umwandlung, oder vielleicht besser Wiederauftretens der erythroblastischen Tätigkeit. Es liegt diese Annahme näher, da diese Organe in der Embryonalzeit Blutbildungsstätten sind, als jene, daß die myeloide Gewebsbildung (vergl. später) durch eingewanderte Elemente des Blutes zustande kommt.

Extramedulläre Herde von erythroblastischem Gewebe, wie sie bei den verschiedenen Formen schwerer Anämien angetroffen werden, finden sich bei osteosklerotischer Anämie (Aßmann³⁹⁷) und bisweilen bei Entwicklung multipler Metastasen maligner Tumoren im Knochenmark und dadurch bedingter Verdrängung bzw. Schwund von erythroblastischem Gewebe (Askanazy, Kast³⁹⁸), Kurpjuweit³⁹⁹), M. Lewy¹²¹), vgl. auch bei Baradulin⁴⁰⁰)). In einzelnen dieser Fälle wurden erythroblastische, extramedulläre Herde in Leber, Milz, Lymphdrüsen angetroffen. Borissowa⁴⁰¹) fand solche bei Morbus Banti.

Ganz besonders reichlich tritt extramedulläre Erythropoese bei der durch kongenitale Syphilis bedingten Anämie auf, wo Erdmann⁴⁰²) selbst in Pankreas, Niere und Nebenniere, Vagina stets außerhalb der Kapillaren gelegene Herde myeloiden Gewebes gefunden hat. Überhaupt ist bei Kinderanämien, bei Anaemia splenica, die erythroblastische Tätigkeit der Leber und Milz wie zu embryonalen Zeiten entwickelt (Scott und Telling⁴⁰³), Swart⁴⁰⁴), Graetz⁴⁰⁵), Lobenhoffer, Askanazy). Bei Erkrankungen des Fötus kann sich die Hämatopoese in der Leber bis über die Geburt hinaus erhalten (Marchand⁴⁰⁶)) bei familiärer Erkrankung der blutbildenden Organe, Lobenhoffer³⁶⁶), Fall mit allgemeinem Hydrops, namentlich, wie erwähnt, bei Lues.

Nach Lobenhoffer wären außer dem Raum zwischen Kapillaren und Leberzellen auch spindelförmige oder sackartige Ausbuchtungen der Leberkapillaren sowie das periportale Bindegewebe, besonders in der Umgebung kleiner Venen Bildungsstätten roter Blutkörperchen. Askanazy findet Blutregeneration in der Leber nicht häufig, nur in manchen Fällen und von recht verschiedener Intensität; er betont die intrakapilläre Entwicklung, die Bevorzugung zentraler Läppchenabschnitte mit verlang-

samter Strömung und plädiert auch hier für die Abstammung aus kolonisierten Blutzellen, ähnlich Ziegler⁴⁰⁷⁾. Auch Gütig^{407a)} (Blutbildungsherde in Hämolymphe-drüsen) kommt zu dieser Annahme.

Wie die Genese des in isolierten Knorpeln oder heterotop entwickelten Markgewebes nicht feststeht, so verhält es sich auch bezüglich der Genese dieser bei der Blutregeneration auftretenden Bildungsherde. Schriddle tritt entschieden für die autochthone Genese aus Gefäßwandzellen ein, Graetz⁴⁰⁸⁾ hält eine genetische Beziehung zwischen Gefäßwand- und Blutzellen für wahrscheinlich, Askanazy hält an der Entwicklung aus eingeschwemmten Erythroblasten und Myelocyten fest, dieselben siedeln sich aber gewiß nur unter bestimmten Verhältnissen an; denn oft genug sind Erythroblasten in der Zirkulation, Megakaryocyten werden verschleppt, gehen aber zugrunde (Aschoff⁴⁰⁹⁾), und es bilden sich keine myeloiden Herde. Für die bei Kinderanämien gar nicht so seltene erythroblastische Tätigkeit der Milz und Leber nimmt man ziemlich allgemein ein Fortbestehen resp. Wiedererwachen der Blutbildung an; macht man für die späteren Lebensjahre eine andere Annahme, so müßte man zwei Arten der Entwicklung annehmen, deren Abgrenzung kaum möglich ist.

Allem Anscheine nach ist „myeloide Umwandlung“ bei Anämien und bei Leukämie nicht gleichzustellen; v. Domarus selbst erklärt, daß zwischen der myeloiden Umwandlung bei schwerer Anämie und Sepsis und den leukämischen Metastasen ein wesentlicher Unterschied besteht; es geht daher nicht an, die bei der Leukämie außer Frage stehende funktionelle Tätigkeit ebenso bei jenen Prozessen vorauszusetzen.

Es ist daher noch fraglich, ob diese extramedullären Herde für die Blutbildung von größerer Bedeutung sind. So geht auch bezüglich der Bedeutung der Milz für die Blutregeneration die Anschauung der Autoren auseinander; Laudenbach⁴⁰⁹⁾ z. B. findet Zurückbleiben der Regeneration der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins bei den splenektomierten Tieren, Sternberg³⁹⁰⁾ konnte bei Blutgiftanämien keinen Unterschied zwischen entmilzten und nichtentmilzten Tieren finden.

Entsprechend der reichlichen Bildung von Erythrocyten findet man auch im zirkulierenden Blute neben Erythroblasten Kernzerfall, mehrkernige Erythroblasten, die Kernstücke in Kleeblatt- und Rosettenform, ferner die anderen Zeichen jugendlicher Zellen als Polychromasie und basophile Körnelung neben eventueller Hämoglobinar-mut.

Während somit bei Anämien das Knochenmark in der Regel eine lebhaft gesteigerte Tätigkeit aufweist, gibt es Fälle, in denen alle Zeichen einer Regeneration fehlen, sowohl im Blute, woraus der Zustand diagnostiziert werden kann (Ehrlich⁴¹⁰⁾, Engel⁴¹¹⁾), als auch im Knochenmark; dieses erweist sich als Fettmark in den Röhrenknochen und als atrophisches Mark in Rippen und Wirbel, die sogenannte **aplastische** (asthenische, paralytische) **Anämie** (Literatur bei Steinhaus und Stordeur⁴¹²⁾, Lucksch und Stefanowicz^{412a)}, Herz⁴¹³⁾); von Morawitz und Blumenthal³⁹²⁾ wurde der analoge Zustand auch bei Tieren beobachtet, und zwar bei Aderlaßanämien. Derselbe kann auch bei toxischen oder hämolytischen Anämien vorkommen, und dann ist es schwer zu entscheiden, ob in einer irreparablen Schädigung oder in intensiver Giftwirkung oder Besonderheit der Schädigung die Ursache zu suchen ist; aber gerade die experimentellen Beobachtungen (Aderlaßanämien) drängen mehr dahin, in einer Reaktionsunfähigkeit des Markgewebes oder in einer präexistenten Reaktionsschwäche die Ursache zu vermuten. Doch kann es sich auch um Erschöpfungszustände handeln; beim Menschen wurde auch das Mark der platten Knochen zellarm, wenig Erythroblasten-haltig gefunden.

Steinhaus und Stordeur halten die aplastische Anämie für den Ausgang gewöhnlicher Anämien.

Blumenthal und Morawitz³⁹²⁾ fanden bei einem alten Hunde und bei Kaninchen Schwund der Erythroblasten und Granulocyten bei Zunahme lymphoider Zellen, Wucherung des Bindegewebes, Befunde, die für eine Erschöpfung der erythroblastischen Tätigkeit sprechen. Die Versuche zeugten aber auch von den großen individuellen Schwankungen (Alter?), denen die regeneratorische Tätigkeit des Knochenmarks unterliegt, indem nur bei einzelnen Tieren dieser Erschöpfungszustand eintrat; bei einem Kaninchen fanden sich gleichzeitig in der Milz Zeichen der Erythrolyse.

Hatten wir in den bisher besprochenen pathologischen Veränderungen der Erythropoese quantitative Abweichungen, die allerdings in der Ausbreitung über verschiedene Organe auf embryonale Verhältnisse zurückgehen, so haben wir in einer anderen Abweichung vom physiologischen Typus eine ausgesprochen qualitative Anomalie, indem es zur Bildung von Blutkörperchen und ihrer kernhaltigen Vorstufen kommt, die dem entwickelten Organismus mehr oder weniger fremd sind und einer früheren Periode der Fötalzeit angehören. Dies ist der Fall mit dem Auftreten von Makrocyten und Megaloblasten; Ehrlich bezeichnete die Regeneration mit Entwicklung dieser Formen dementsprechend als Rückschlag in embryonale Verhältnisse. Die Richtigkeit dieser Anschauung ist vielfach diskutiert worden.

Wir kennen auch bei Organen z. B. der Leber eine embryonale Form der Regeneration, Entwicklung von Leberzellen aus den Epithelien gewucherter Gallengänge, die auf besondere Reize, meist solchen, die ausgedehnte Zerstörung von Lebergewebe zur Folge haben (Phosphorvergiftung z. B.), eintritt, wobei die Regeneration sofort in dieser Form einsetzt, ohne daß man von einem „Rückschlag“ in die embryonale Entwicklung spricht.

Solange die Erythroblasten als eine von den großen primordialen Blutzellen abstammende Generation aufgefaßt wurden, war Ehrlichs Anschauung jedenfalls eines direkten Beweises nicht zugänglich. Sollten aber die Erythroblasten Abkömmlinge von Gefäßwandzellen sein, die während und nach dem Untergang der fötalen Megaloblasten entstanden sind, so mußte für das Entstehen embryonaler Megaloblasten eine besondere Keimzelle angenommen werden oder, wenn nach Schridde die fötalen ihre Entwicklung aus Gefäßwandzellen nehmen, auch für diese Regenerationsformen ein solcher Ursprung nachgewiesen werden können.

Gibt man andererseits der Erwägung Raum, daß abnorm große Formen, aber hämoglobinarmer und deshalb als nicht echte Megaloblasten resp. Megalocyten aufgefaßte Zellen auch bei chronischen Blutungsanämien vorkommen, so könnten sie als eine abnorme Wachstumsform mit einer gewissen Neigung zur Hypertrophie, als Zeichen einer exzessiven Regeneration (Askanazy⁴¹⁸⁾) betrachtet werden; Helly sieht in ihnen rein pathologisch gehemmte, krankhafte Blutbildung, für die Ziegler⁴⁰⁷⁾ eine verlangsamte Reifung annimmt. Ihr reichlicher Gehalt an Hämoglobin, der sie den fötalen Formen analogisiert, könnte dann von dem bei hämotoxischen Prozessen reichlich zur Verfügung stehenden Hämoglobin resp. seinen Generatoren herrühren und wäre somit sekundärer Natur. Gerade ihr Vorkommen bei solchen und bei der perniziösen und Bothriocephalus-Anämie wäre dann erklärt, und das Auftreten großer, bis auf den verminderten Hämoglobingehalt ganz analoger Zellen, die von manchen Autoren (Grawitz) den Megaloblasten zugerechnet

werden, bei anderen Anämien stünde nicht mehr so unvermittelt. Immer bliebe die Bildung dieser Formen der Ausdruck einer abnormen Regeneration und gleichzeitig einer besonders schweren Schädigung des erythroblastischen Systems. Zu bemerken wäre, daß bei Besserung solcher Anämien diese großen Formen Normoblasten Platz machen.

Die Vorstellung von der Entwicklung embryonaler Zellen und das enorm reichliche Vorkommen von Megaloblasten in manchen Fällen von perniziöser Anämie (Rindfleisch⁴¹⁵) haben Müller³⁵¹) zu der Anschauung verführt, in der megaloblastischen Tätigkeit des Knochenmarks eine primäre Erkrankung und ein Analogon zu geschwulstartigen Proliferationen embryonaler Zellen zu sehen.

Zu bemerken wäre noch, daß Megaloblasten außer bei chronischen schweren Anämien, auch bei akuter Giftnämie, speziell bei der Nitrobenzolvergiftung (Ehlich und Lindenthal⁶⁵) Massini⁴¹⁴) vorkommen, sich bei Kinderanämien nicht selten finden, und daß auch experimentell sich dieselben zahlreich bei Pyrogallol-Anämie junger Hunde (Reckzeh³⁹⁴)), bei Phenylhydrazin-Anämie der Kaninchen finden (Kaminer und Rohnstein⁴¹⁶)).

Eine besondere Erwähnung würde noch der Befund von Micheli⁴¹⁷) verdienen, welcher in einem Falle von schwerer Anämie in den Organen (Milz, Lymphknoten und Leber) enorme Mengen von Plasmazellen fand. Nach Schridde handelte es sich hier um Megaloblasten.

Fragen wir nach den **Ursachen der Regeneration** der roten Blutkörperchen, so liegt es natürlich nahe, diese in der Ersatzwucherung für die reichlich ausgeschwemmten Elemente zu sehen, da doch gewöhnlich Verluste an roten Blutkörperchen gleichzeitig bestehen. Bei der klaren und einseitigen Funktion der roten Blutkörperchen als Sauerstoffträger wurde auch diese Funktionsstörung in Betracht gezogen. Wenn nun auch, wie an anderer Stelle noch ausgeführt werden wird, bei Anämien keine O-Verminde rung im Blute nachzuweisen ist, so hat sich doch herausgestellt, daß ein gewisser Sauerstoffmangel allein, ohne Verlust von Blutzellen, einen Reiz auf das Knochenmark ausübt, so daß es zur Neubildung von roten Blutkörperchen kommt; außer den Beobachtungen über die Wirkung des Höhenklimas, bei manchen Vergiftungen (ohne Zerstörung der Blutkörperchen wie durch CO), bei mit Cyanose einhergehenden Herzfehlern haben auch Tierversuche bei verminderter Atmung dieses Resultat ergeben (vergl. den Abschnitt über Polycythämie). Die experimentell nachweisbare Steigerung der Erythropoese durch Arsen (Bettmann¹⁷⁵), Zwetkoff⁴¹⁹)) würde sich durch seine die Oxydationsvorgänge hemmende Wirkung einreihen; Onaka⁴²⁰) hat an der Abnahme der Sauerstoffzehrung junger Blutkörperchen unter Arsenwirkung einen in struktiven Beweis dafür geliefert. Man kann ganz allgemein sagen, daß Sauerstoffverarmung den Regenerationsreiz für die roten Blutkörperchen darstellt, gewöhnlich infolge eines Defizits an O-Trägern, aber auch ohne ein solches, wenn aus anderen Gründen eine Verminderung der O-Spannung im Knochenmark eintritt. Die Bedeutung des Eisens für die Hämoglobinbildung und daher indirekt auch für die Regeneration wurde bereits erwähnt.

Diese verschiedenen Faktoren, welche Neubildung von roten Blutkörperchen anregen, können als Reize für die Blutbildung betrachtet werden und finden therapeutische Verwendung oder werden hierzu empfohlen. Solche Reize sind der Aderlaß resp. Blutverluste, welche keine Schädigung des

erythroblastischen Gewebes bedingen, und ein gewisser Grad von Sauerstoffmangel, wie er künstlich beim Atmen durch eine Saugmaske (Kuhn⁴⁷⁵)) eventuell in verdünnter Luft (Höhenklima, pneumatische Kammer) zustande kommt.

Da ein mäßiger Aderlaß durch die reichliche Regeneration sozusagen eine teilweise Erneuerung des Blutes zur Folge hat, was sich durch eine stärkere Sauerstoffzehrung bemerkbar macht (Morawitz und Masing⁴²¹)), so hat Rollett⁴²²) von „Mausierung“ des Blutes gesprochen und auch jene Einflüsse dazugezogen, von welchen manche Autoren annehmen, daß sie eine Neubildung roter Blutkörperchen zur Folge hätten, das Höhenklima, den Aufenthalt an der See, Maßnahmen, die jetzt an Stelle der früheren Aderlässe zu einem künstlichen Mauserungsprozesse des Blutes verwendet werden.

Wie Aderlässe können auch hämolysierende Substanzen wirken; Metschnikoff empfahl Injektion kleiner Mengen von hämolysierendem Serum zur Behandlung von Anämien; Cantacuzène⁴²³), Bielowowsky fanden beim Kaninchen nach Aderlaß auf Injektion hämolytischen Serums raschere Wiederherstellung und berichten, wie auch J. Courmont⁴²⁵), J. Courmont und André⁴²⁴), über Erfolge bei Anämien; Engels⁴²⁶), durch Behandlung von Kaninchen mit Anämieserum dargestelltes, bei mittelschweren Anämien mit Erfolg gebrauchtes Serum gehört auch hierher. Es scheint aber noch andere im Blute enthaltene Reizstoffe zu geben; so ist es der Fall, daß die Transfusion von homologem Blut, wie aus älteren und neueren Beobachtungen (Morawitz, Schultze) hervorgeht, selbst in kleinen Mengen (Weber⁴²⁸)), allerdings bei bestehender Anämie, die Regeneration mächtig anregt; ferner kann das Serum anämischer Kaninchen bei gesunden Kaninchen nach Carnot die Blutbildung steigern.

Carnot und Mlle Deflandre⁴²⁷) fanden, daß das Serum von durch Aderlaß anämisierten Kaninchen, einem anderen Kaninchen injiziert, bei diesem eine beträchtliche Hyperglobulie, Steigerungen um 2—3 Millionen hervorruft. Darnach wäre der Regenerationsreiz nicht ein funktioneller, sondern ein chemischer.

In einer gewissen Übereinstimmung damit steht die interessante Beobachtung von Itami³⁹³), nach welcher Substanzen aus zerfallenen Blutkörperchen die Entstehung extramedullärer Blutbildungsherde anregen, womit sich das so häufig verschiedene Verhalten der Aderlaßtiere gegenüber den durch Blutgifte anämisierten erklären würde.

Es geht aus den experimentellen Untersuchungen von Itami deutlich hervor, daß nicht der Regenerationsreiz allein, der Verlust an roten Blutkörperchen, es ist, welcher die extramedulläre Erythropoese anregt, sondern daß es allem Anschein nach an gewissen Reizstoffen liegt. Es kommt nämlich bei der experimentellen Aderlaßanämie noch nach 4 Wochen, selbst bei beträchtlicher Hyperplasie des Knochenmarks, bei Erythroblasten in der Zirkulation, nicht zur Bildung extramedullärer Blutbildungsherde, wohl aber, wenn solchen Tieren lackfarbenes Blut oder aufgelöste rote Blutkörperchen intraperitoneal injiziert werden.

IX. Vermehrung und Verminderung der roten Blutkörperchen.

Alle Angaben über die **Zahl der roten Blutkörperchen** beziehen sich auf die Raumeinheit 1 mm³, wie man sie mit den gebräuchlichen Zählapparaten erhält; es liegt darüber eine große Literatur vor (vgl. v. Limbeck); die Mittelwerte entsprechen beiläufig den Angaben von Welcker⁴²⁹), und zwar 5 Millionen beim Manne, 4½ Millionen beim weiblichen Geschlechte; die

Differenz zwischen den Geschlechtern tritt in der Pubertätszeit auf, um mit dem Klimakterium zu verschwinden.

Die Zahl der roten Blutkörperchen zeigt aber große Schwankungen; dieselben können herrühren von der Methode, indem die kleinsten Abweichungen in der Methodik, die Größe des Tropfens, die Anzahl der gezählten Felder, die persönlichen Eigenschaften des Untersuchers Differenzen ergeben, die sich bei der Multiplikation enorm vergrößern. So fand z. B. Reinert¹⁵⁴⁾ bei Einstich in den Finger zuerst 4,582 Millionen und etwas später, bei neuerlichem Ausdrücken von Blut 3,860 Millionen. Nach Türk beträgt der Fehler bei sorgfältigster Vornahme der Zählung 3%, nach K. v. Müllern⁴⁴⁵⁾ ca. 300.000. Kontrolluntersuchungen zweier geübter Untersucher (vgl. Daland⁴³⁰⁾) ergaben Differenzen um 1 Million; dazu kommen noch die Schwankungen infolge physikalischer und vasomotorischer Einflüsse.

In den größeren Gefäßen ist die Zahl der roten Blutkörperchen zu gleicher Zeit nicht nachweisbar verschieden, (v. Lesser⁴³¹⁾), die Kapillaren sind ärmer an Blutkörperchen, und ihr relativer Gehalt wechselt mit ihrer Weite und der Geschwindigkeit der Strömung; solche wirksame Faktoren sind nach Cohnstein und Zuntz⁴³²⁾ Durchschneidung und Reizung des Rückenmarks, Vagusreizung, Erhöhung des venösen Druckes, Muskeltätigkeit und Fieber. Die Angaben von Malassez⁴³³⁾, Otto (l. c. S. 36) über höheren Gehalt des venösen Blutes an Blutkörperchen wurden von Hayem⁴³⁴⁾, v. Lesser⁴³¹⁾ widerlegt und als Folgen venöser Stauung bei der Methodik erklärt.

Auch die durch Einwirkung von Kälte und Wärme erzeugten Kontraktionsänderungen der Gefäße sind von Einfluß auf die Zahl der roten Blutkörperchen; Gefäßverengung erhöht infolge Austritt von Blutflüssigkeit die Zahl, Gefäßerweiterung vermindert dieselbe infolge Übertritt von Flüssigkeit in das Blut (Grawitz).

Hierbei ergeben sich, wie Heß⁴⁴⁷⁾ bei der Blutdrucksteigerung durch Adrenalin nachgewiesen hat, im venösen System starke Schwankungen in der Zahl der roten Blutkörperchen, auch im Hb-Gehalt, indem bei Blutdrucksteigerung eine Vermehrung bis zu 25%, bei Blutdrucksenkung eine Verminderung um denselben Grad eintritt; der Ausgleich zwischen arteriellem und venösem System erfolgt in der Lunge durch den in ihrem Gewebe stattfindenden Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Lymphe; die Selbstständigkeit des Gefäßtonus, der Reichtum an Blut- und Lymphgefäßen, die große Resorptionsfähigkeit derselben für Flüssigkeiten, zusammen mit der Zartheit und Elastizität des Gewebes befähigen die Lunge zu dieser Regulation.

Im allgemeinen finden sich bei Blutdrucksteigerung hohe Werte für die roten Blutkörperchen, 5—6,2 Mill. Möller⁴⁵⁵⁾ beobachtete unter 35 Patienten mit Blutdrucksteigerung 2 mit 7—8 Mill. roter Blutkörperchen; bei denselben war nach 2 Monaten trotz Bestehen des hohen Druckes die Zahl auf 5—6 Mill. zurückgegangen.

Abgesehen von solchen vorübergehenden Differenzen und denen nach Geschlecht gibt es Abweichungen in der Zahl der roten Blutkörperchen nach den Altersperioden; übereinstimmend finden sich die höchsten Werte unmittelbar nach der Geburt, um in den ersten Lebenswochen auf ein Minimum abzusinken, mit dem Wachstum wieder zuzunehmen; in der Reifezeit ergeben sich gewisse Schwankungen, gegen das Lebensende nimmt die Zahl der roten Blutkörperchen wieder ab (Schwinge). Auch von diesen Altersunterschieden nimmt Schwinge⁴³⁵⁾ an, daß sie viel eher wesentlich als Konzentrationsunterschiede aufzufassen sind, als daß es sich um Änderungen der Gesamtmenge handelt. Für die Schwankungen beim weiblichen Geschlechte hat

A. Pölzl⁴³⁶) ein mit der Menstruation parallel laufendes, zyklisches Verhalten nachgewiesen, nach welchem das Maximum auf einige Tage vor der Menstruation fällt.

Eine andere Methode der Bestimmung der Menge der roten Blutkörperchen wäre die volumetrische entweder nach Sedimentierung (Biernacki⁴³⁷), Grawitz) oder mittels des Hämatokriten (Hedin⁴³⁸), v. Jaksch⁴³⁹), Koeppe⁴⁴⁰), Gärtner⁴⁴¹), Hamburger⁴⁴²)), da das Volumen der roten Blutkörperchen außer von ihrer Größe, die auch vom osmotischen Druck beeinflusst wird, doch in hohem Maße von der Zahl abhängig ist; im Mittel beträgt das Volumen 45—50⁰/₁₀₀, ist beim Weibe um 4,7⁰/₁₀₀ geringer als beim Manne.

Nach Hedin würden 97000 rote Blutkörperchen, nach Daland 99390 oder mit Vernachlässigung der Differenz von 610 rund 100000 rote Blutkörperchen einer Volumseinheit entsprechen; Daland findet große Übereinstimmung und möchte größere Differenzen zwischen der mit Zählung und mittels des Hämatokriten gefundenen Zahl von roten Blutkörperchen mehr Zählungsfehlern zurechnen; doch ist das nicht richtig, da die Größe der roten Blutkörperchen auch von Einfluß sein wird.

Capps⁴⁴³) berechnet unter einem Volumen von 50⁰/₁₀₀ = 1 als normal die gefundenen Volumina sowie die nach Thoma-Zeiß eruierte Zahl der roten Blutkörperchen in Prozenten zur Norm und erhält aus
$$\frac{\text{Blutkörperchenvolumen}}{\text{Blutkörperchenzahl}}$$

das mittlere Volumen der Erythrocyten in Prozenten, den Volumindex. Sahli empfiehlt den Ausdruck Volumquotient oder Volumwert. Nach Capps und R. Larrabee⁴⁴⁴) geht derselbe häufig mit dem Färbeindex parallel, ist bei der perniziösen Anämie größer, bei sekundären Anämien meist kleiner als 1.

Eigentlich gibt die Methode das Verhältnis der Volumprocente roter Blutkörperchen zum Plasma; sie hat ihre Mängel (Türk, Naegeli), kann im allgemeinen die Zählung nicht ersetzen, doch wäre ihre häufigere Anwendung, selbst wenn es sich nur um Vergleichswerte handeln würde (bei Anwendung derselben Methodik), empfehlenswert. Larrabee⁴⁴⁴) führt einzelne Fälle an, bei denen die Blutuntersuchung keine Anomalien aufweist, der Volumindex aber teils niedriger als 0,75—0,80, teils höher (1,30) war.

1. Die Vermehrung der roten Blutkörperchen.

a) Bei vermehrter Konzentration, bei Vergiftungen, bei Zirkulationsstörungen.

Eine **Polycythämia rubra** (v. Jaksch) oder **Hyperglobulie**, findet sich vorübergehend bei Zunahme der Blutkonzentration aus verschiedenen Gründen (vgl. S. 12 u. 17), wie bei Eindickung des Blutes durch ungenügende Wasserzufuhr, Durst, Aufenthalt in trockner, warmer Luft (Czerny⁴⁴⁶)), in den ersten Tagen des Hungers (7—8 Mill. im mm³), bei starker Flüssigkeitsabgabe, wie bei profusen Durchfällen, namentlich im Choleraanfall, ferner infolge vasomotorischer Einflüsse, bei länger dauernder Vasokonstriktion (Cohnstein und Zuntz⁴³²)), Reizung des durchschnittenen Rückenmarks, Heß⁴⁴⁷) mittels Adrenalins), infolge Übertritts von Blutflüssigkeit in das Gewebe, dementsprechend auch bei Einwirkung von Kälte (kalte Bäder, Winternitz⁴⁴⁸)), bei der sogenannten lokalen Asphyxie (Vaquez⁴⁴⁹) fand im Blute der zyanotischen Fingerbeere 4,5 Millionen gegen 3,980 an normaler Hautstelle).

Loeper⁴⁵⁰) und Crouzon⁴⁵¹), Bertelli und Falta⁴⁵²) beobachteten ebenfalls auf Adrenalin-Injektion Vermehrung der roten Blutkörperchen; dieselbe ist nach Loeper

von einer Abnahme (2. Phase) gefolgt, obwohl er in der 1. Phase eine Vermehrung der Erythroblasten und Myelocyten beobachtet haben will.

Künstlich läßt sich durch Transfusion eine Vermehrung der roten Blutkörperchen beim überlebenden Hunde bis 9, ja 11 Millionen erreichen. Ferner wurde eine vorübergehende Vermehrung der roten Blutkörperchen mit eingetretener Regeneration nach Blutverlusten beobachtet, welche als Überproduktion des erythroblastischen Gewebes aufgefaßt wird. Dabei kann der Hb-Gehalt zurückgeblieben sein. Vielleicht sind hierher auch die gelegentlich bei mit Blutverlusten einhergehenden Krankheiten beobachteten Polycythämien zu rechnen, wie bei Skorbut (de Albertis⁴⁵³), bei Hämophilie (Pick⁴⁵⁴).

Die Beobachtung von Pel⁴⁵⁶ eines Falles von Polycythämie bei paroxysmaler Hämoglobinurie dürfte nicht hierher gehören. Es bestand keine Kongruenz zwischen dem Grad der Polycythämie und den Anfällen; auch die übrigen Krankheitserscheinungen, wie kongestionierte Hautfarbe, Schwindelanfälle u. dgl. würden für das Bestehen einer echten Polycythämie resp. Erythämie (siehe später) sprechen.

Endlich wäre die Vermehrung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins infolge Einwirkung blauen Lichtes (Oerum⁴⁵⁷) D. Handb. I. S. 161) oder nach Einspritzung von Milzsaft (Danilewsky-Selensky⁴⁵⁷) zu erwähnen.

Eine andere Gruppe bildet die Polycythämie bei verschiedenen Vergiftungen; sie wurde beobachtet bei Vergiftungen mit Phosphor (v. Jaksch⁴⁵⁸), Taussig⁴⁵⁹), Pisarski⁴⁶⁰), und zwar sowohl leichter wie schwerer Art, in etwa $\frac{3}{4}$ aller Fälle (Silbermann⁴⁶¹). Schur und Loewy⁴⁶³ beobachteten hierbei Normoblasten im Blute; sie ist von Ragazzi⁴⁶² an Hunden und Kaninchen experimentell bestätigt worden. Ferner bei Vergiftungen mit Kohlenoxyd (Reinhold⁴⁶⁴), Münzer und Palma⁴⁶⁵), v. Jaksch⁴⁶⁶), Nashmith und Graham⁴⁶⁷), mit Leuchtgas (Limbeck), bei Einatmung von Wassergas, wiederholt bei Vergiftungen mit Azetanilid (Antifebrin) von Stengel⁴⁶⁸) und anderen amerikanischen Ärzten beobachtet; da dabei auch ein Milztumor vorkommen kann, so wird bei einer chronischen Vergiftung das Krankheitsbild ähnlich dem der Polycythämie Oslers, wie Stengel angibt. Bondi sah bei Nitrobenzolvergiftung eine Vermehrung bis 8,6 Millionen. Pappenheim⁴⁶⁹) beobachtete Vermehrung der roten Blutkörperchen bei Arbeitern, die mit Quecksilber und Blei zu tun hatten, auch bei Kranken mit Neurasthenie und Phosphaturie.

Endlich wäre noch der beim arzneilichen Gebrauch von Eisen- und Arsen-Präparaten beobachteten Vermehrung der roten Blutkörperchen zu gedenken. Inwiefern bei Vergiftungen regenerative Vorgänge nach Zerstörung von roten Blutkörperchen die Ursache für ihre Vermehrung sind oder eine direkte Reizung des erythroblastischen Gewebes (P, Fe, As), oder Verminderung der O-Spannung im Blute, — sei es durch Schädigung der roten Blutkörperchen oder durch direkte Einwirkung auf das Knochenmark — ist im einzelnen noch nicht festgelegt (vergl. S. 100).

Nashmith und Graham⁴⁶⁷) beobachteten außer der Vermehrung der roten Blutkörperchen und des Hb (Meerschweinchen) bei schwerer Vergiftung auch Auftreten von Erythroblasten und Myelocyten und schließen daraus auf eine Hyperaktivität im Knochenmark. Infolge der Vermehrung an Hämoglobin und Erythrocyten besaß das Blut trotz des Aufenthaltes der Tiere in einer dünnen CO-Atmosphäre fast normale O-Kapazität.

Eine weitere Gruppe von Polycythämien hat das gemeinsam, daß sie sich bei Krankheiten des Zirkulationsapparates, speziell bei Störungen im

Lungenkreislauf, die mit Stauungszuständen und Cyanose verbunden sind, finden. Zuerst von Naunyn⁴⁷⁰⁾ (bei Asthma, Emphysem und gewissen Herzfehlern) beobachtet, wurde sie von Krehl⁴⁷¹⁾ bei kongenitalen Herzfehlern konstatiert und seitdem wiederholt bestätigt (Toenissen⁴⁷²⁾, Fromherz^{472a)}).

Im Falle Bie und Maar⁴⁷³⁾ betrug die Zahl der roten Blutkörperchen 8—9 Millionen, der Hb-Gehalt im Durchschnitt 24.8% gegen 14%, Fe 71.19 gegen 50 normal; dabei die Trockensubstanz des Serums um 1% niedriger, die O-Kapazität auf 1 g Fe 400.5.

Bei den erworbenen Stauungszuständen, bei dekompensierten Herzfehlern und Lungenemphysem mit Cyanose und Dyspnoe findet sich dieselbe nicht konstant.

Nach Maryan Eiger⁴⁸⁰⁾ ist bei Emphysematikern im Dyskompensationsstadium das Volumverhältnis der roten Blutkörperchen zum Plasma vergrößert, und zwar kann das vergrößerte Volumen bedingt sein durch eine Polyglobulie oder durch Vergrößerung jedes einzelnen roten Blutkörperchens, wie es bei alten Leuten der Fall ist.

Der Mechanismus der Polycythämie ist teilweise noch strittig. Während Grawitz nur eine scheinbare Vermehrung durch Bluteindickung infolge vermehrter Wasserabgabe in den Lungen annimmt, ältere Autoren in der Stauung und Verlangsamung der Zirkulation und Transsudation aus den Kapillaren (Cohnheim⁴⁷⁴⁾, Klemensiewicz) die Erklärung finden, schließt Naegeli sich auf Grund der Versuche Kuhns⁴⁷⁵⁾ mehr der Ansicht jener an, welche eine wirkliche Vermehrung infolge der durch Sauerstoffmangel (vgl. S. 107) durch Verminderung der O-Spannung gesteigerten Tätigkeit des Knochenmarks annehmen.

Atmen mittels der Kuhnschen⁴⁷⁵⁾ Saugmaske hat, wie die Untersuchungen von Grober⁴⁷⁶⁾, Stolzenburg⁴⁷⁷⁾, Senator⁴⁷⁸⁾ ergaben, in kurzer Zeit Vermehrung der Erythrocyten (um eine Million), auch Vermehrung der weißen Blutkörperchen zur Folge. Priese⁴⁷⁹⁾ bestätigte die Erscheinung bei Versuchen am Kaninchen.

Übereinstimmend wie bei anderen Neubildungen roter Blutkörperchen bleibt der Hb-Gehalt zunächst zurück, sinkt auch beim Zurückgehen der Erscheinung langsamer ab. Die Vermehrung bleibt aus bei älteren Leuten, bei Schweranämischen. Priese vermutet eine wirkliche Vermehrung infolge des durch die periodisch stark verminderte O-Spannung auf das Knochenmark ausgeübten Reizes. Bemerkenswert ist jedenfalls, daß die Vermehrung bei Atmung von Sauerstoff durch dieselbe Saugmaske ausbleibt.

Auch v. Korányi und Bencev¹²⁾ kommen in der Vorstellung, daß durch Stauung und Kohlensäurezunahme des Blutes die Viskosität gesteigert, dadurch weiter die Zirkulation verlangsamt wird, zur Annahme, daß die Sauerstoffversorgung der Gewebe ungenügend sei, und es deshalb zur Vermehrung der roten Blutkörperchen komme. Daß sich die Polyglobulie bei den angeborenen Herzfehlern viel konstanter findet, ließe sich daraus erklären, daß eben beim jugendlichen und wachsenden Organismus die regenerativen Vorgänge konstanter und intensiver eintreten. Bei den erworbenen Herzfehlern, namentlich bei älteren Leuten, wo die Regenerationsvorgänge bereits herabgesetzt sind, bleibt die Polyglobulie aus. Eine Anzahl neuerer Autoren wie Pierre Marie⁴⁸¹⁾, Reinert⁴⁸²⁾, schließt sich dieser Theorie an. Allerdings wurden kernhaltige Blutkörperchen nicht nachgewiesen, doch kann dies darin liegen, daß die Vermehrung mehr sukzessive, sozusagen physiologisch erfolgt. Leider fehlen ausreichende Untersuchungen des Knochenmarks. Die Befunde Weils^{462a)} gehen noch von Ranviers Blutbildungstheorie aus; er sowie Schur und Loewy⁴⁶³⁾ fanden im hyperämischen Fettmark bei Herz-

fehlern nur wenig Erythroblasten. Daß anderseits in der Stauung allein eine Ursache für Polycythämie gelegen ist, zeigt die Beobachtung von Reckzeh⁴⁸³⁾, der bei einseitiger venöser Stauung, wahrscheinlich durch Druck eines Lungentumors auf die großen Venenstämme, dieselbe beobachtete, und sein Versuch, durch Kreislaufhindernisse (partielle Unterbindung der Venenstämme am Herzen) Polycythämie und Cyanose hervorzurufen. Freilich ist es auch hier möglich, daß die Ausdehnung der venösen Stauung, analog der Mischungscyanose bei angeborenen Herzfehlern infolge verminderter Oxydation des Blutes eine Reizung der blutbildenden Organe, eine kompensatorisch gesteigerte Tätigkeit derselben zur Folge hätte. Dies wäre im positiven Sinne entschieden, wenn die jüngsten Untersuchungen über die Blutmenge bei kongenitalen Herzfehlern von Weber und Dorner Bestätigung finden. Bisher fehlten solche; nur Weber⁴⁸⁴⁾ hat bereits in einem derartigen Falle und einem zweiten mit Dorner⁴⁸⁵⁾ bei kongenitaler Pulmonalstenose (r. Blk. 10,111 Mill., Hb = 200⁰/₀ (nach Sahli), $\eta = 55,9$) die Blutmenge nach Haldane und Lorrain Smith bestimmt und 13,13⁰/₀ gefunden, also auf das 2¹/₂-fache vermehrt; in diesem Falle wurden auch Erythroblasten im Blute konstatiert. Lorrain Smith und Aisack fanden bei einem 12jährigen Knaben mit Perikardialverwachsung und Cyanose Vermehrung der Blutmenge. Auch die beträchtliche Steigerung aller Werte für die roten Blutkörperchen im Falle Bie und Maar⁴⁷³⁾ würden für tatsächliche Vermehrung sprechen, zumal das Serum verdünnt war.

Derselbe Widerstreit der Ansichten, ob Konzentrationsänderung des Blutes oder erhöhte Tätigkeit der blutbildenden Organe die Ursache der Vermehrung der roten Blutkörperchen ist, wiederholt sich bei der Polyglobulie im Höhenklima, einer Erscheinung, welche nicht nur durch das medizinisch-praktische Interesse, sondern als ein eventuell ausgezeichnetes Dokument für die Anpassungsfähigkeit des Organismus und das feine Spiel seiner Regulationseinrichtungen ein großes theoretisches Interesse erfahren hat.

b) Die Polyglobulie im Höhenklima.

Dieselbe (7¹/₂—8 Mill. im Kubikmillimeter) wurde von Viault⁴⁸⁶⁾ im Jahre 1889 im Minenort Marococha, 4392 m hoch, nicht nur bei den dort lebenden Eingeborenen, sondern auch an sich selbst und einem Reisegenossen zuerst konstatiert, obwohl ihr Blut in Lima nur 5 Millionen roter Blutkörperchen enthalten hatte.

Paul Bert⁴⁸⁷⁾ hatte bereits theoretisch die Hypothese aufgestellt (1878), daß, um bei einer Luftverdünnung in solchen Höhen zu leben, entweder die Menge des Hämoglobins oder die Zahl der roten Blutkörperchen vermehrt sein müsse, damit die niedrige O₂-Spannung ausgeglichen werde. Tatsächlich fand er auch in Blutproben von Tieren, die er aus La Paz, 3700 m hoch, (Mexiko) erhalten hatte, ein viel größeres O-Bindungsvermögen als beim Blute von Tieren aus der Ebene.

Egger⁴⁸⁸⁾ und andere Schüler Mieschers bestätigten für gesunde (auch Einheimische) und kranke Menschen, für Versuchstiere in Arosa (1800 m) die Vermehrung der roten Blutkörperchen auf 7—7,32 Millionen, nachdem Müntz⁴⁸⁹⁾ bereits an Kaninchen und Schafen, die durch einige Zeit auf dem Pic du midi (2877 m, Pyrenäen) gelebt hatten, auch einen größeren Eisengehalt nachweisen konnte. Nun wurde eine, wenn auch geringere Vermehrung der roten Blutkörperchen in niederen Höhen konstatiert, Wallis, 1052 m (Karcher⁴⁹⁰⁾), Graubünden (Serneus), 985 m

(Suter), in Reiboldsgrün, 700 m (von Wolff⁴⁹¹) und Koeppe), so daß man (Koeppe⁴⁹²) die Vermehrung der roten Blutkörperchen bis zu Höhen von 1800 m durchaus parallel mit der Höhe fand. Darüber hinaus ist die Zunahme geringer. Dabei tritt die Vermehrung der roten Blutkörperchen rasch ein (schon in den ersten 24 Stunden Vermehrung um 600,000—800,000), und schwindet, wie Viault bereits beobachtete, auch rasch nach Rückkehr in die Ebene.

Damit war allerdings die von Viault und P. Bert angeregte, von Miescher⁴⁹³) genauer formulierte Theorie, daß die Sauerstoffarmut der dünnen Höhenluft zu einem O-Mangel des Knochenmarks und damit den Reiz zur verstärkten Neubildung von roten Blutkörperchen abgebe, in dieser Form nicht zu halten; denn die exakten Untersuchungen von Fränkel und Geppert ergeben, daß noch bei einem Drucke von 460—470 mm beinahe vollständige Sättigung des Blutes mit Sauerstoff stattfindet, und erst bei 400 mm und darunter eine konstante Abnahme der O-Aufnahme statt hat; das würde Höhen von 3000 m bis 4000 m entsprechen. Miescher⁴⁹³) modifizierte die Theorie vom O-Mangel in der Art, daß er, an die Blutversorgung der Knochen anknüpfend, — relativ kleine, enge Arterien, dagegen weite Venen — die Ansicht aussprach, daß, da normal bereits die Blutzellbildung dort stattfindet, wo die Sauerstoffspannung schon sehr gesunken ist, in den venösen Kapillaren des Knochens, hier auch jene kleinen Unterschiede in der O-Spannung der Luft resp. der Alveolen zur Geltung kommen können, die bei geringeren Höhen bestehen, bei den reichlich mit Blut versorgten Organen wie Herz, Gehirn aber ganz verschwinden. Dagegen sprachen der rasche Ablauf der Vermehrung sowohl wie der Abnahme der roten Blutkörperchen und das verschiedene Verhalten des Hb-Gehaltes, indem Mercier⁴⁹⁴), Armand Campbell⁴⁹⁵) keinen Parallelismus, sondern sogar Verminderung und erst allmählich eine Zunahme des Hämoglobins nach der Vermehrung der Zellen fanden, gegen eine wirkliche Vermehrung. Weiß⁴⁹⁶) konnte trotz der Vermehrung der Zellen überhaupt keine Zunahme des Gesamt-Hb nachweisen, ja Schumburg und Zuntz⁴⁹⁷), A. Loewy, J. Loewy und Zuntz⁴⁹⁸), Egli Sinclair⁴⁹⁹) haben auch die Zellvermehrung nicht konstant oder überhaupt nicht gefunden. So kam es, daß die Blutzellenvermehrung nicht als eine wirkliche, sondern nur als eine scheinbare aufgefaßt wurde; verschiedene Theorien wurden aufgestellt: die Vermehrung sollte zustande kommen durch Eindickung des Blutes infolge vermehrter Wasserabgabe (Grawitz⁵⁰⁰)), Trockenheit der Höhenluft (Sahli, v. Limbeck), ferner durch abnorme Verteilung infolge stärkerer Sonnenstrahlung, Wind, vasomotorischer Einflüsse (Zuntz⁵⁰¹)), speziell durch Reizung des Nervensystems resp. der Vasomotoren (Zuntz, Schumburg, Loewy⁵⁰²)), welche ein vermehrtes Übertreten von Plasma in das Gewebe (Abderhalden⁵⁰³), Bunge) Oligoplasmie zur Folge hätte; auch ungleiche Verteilung im Organismus, namentlich durch chemische und Lichtreize (Marti⁵⁰⁴)), Kältewirkung (Winternitz⁴⁴⁸)) wurden angenommen; endlich glaubte man auch auf Fehler der Zählkammer durch den niederen Druck (Gottstein⁵⁰⁵)) die Ursache der Vermehrung beziehen zu können. Letzterer Einspruch wurde von Meißen⁵⁰⁶) (Schlitzkammer) widerlegt. Jaquet und Suter⁵⁰⁷) fanden nur geringen Unterschied im Trockenrückstand, keinen Gewichtsverlust, der auch nur halbwegs die von ihnen und anderen (van Voornveld⁵⁰⁸)) konstatierte Polycythämie erklären konnte; im Gegenteil, Zuntz und Loewy fanden sogar Verdünnung, Meyer⁵⁰⁹) widerlegte den

Einfluß von Lichtreizen (dagegen Oerum S. 104), Jaquet den der Temperatur, und für den bei dauerndem Aufenthalt (Egger, van Voornveld) gefundenen Zustand der Polycythämie fällt es schwer, in Verteilung und nervösen Reizen (z. B. andauernder Gefäßspasmus) die Erklärung zu finden. Konnten Armand Delille und Mayer⁵¹⁰⁾ die Vermehrung nur in den peripheren Gefäßen (Ohr) und nicht in den Gefäßen des Darmgekröses konstatieren, so zeigte Foà⁵¹¹⁾, daß allerdings zuerst die Vermehrung nur in der Peripherie bestünde, nach 8 Tagen aber auch in den großen arteriellen Gefäßen vorhanden sei. Wichtig sind die experimentellen Untersuchungen in der pneumatischen Kammer; so ergaben die Versuche Selliers⁵¹²⁾, daß nur bei vermindertem O-Partialdruck oder bei gewöhnlichem Druck in O-armer Luft, nicht aber bei niederem Druck in sauerstoffreicher Atmosphäre die Hyperglobulie auftritt.

Schaumann und Rosenquist⁵¹³⁾ fanden bei ihren Versuchen an Tieren in der Kammer bei 450 mm Luftdruck auch Erythroblasten, deren Mangel wiederholt gegen die Neubildungstheorie vorgebracht worden ist, und Mitosen im Blut der Tauben. Sie fanden auch nicht die von Viault und einer Anzahl Beobachter während der Akklimatisation beobachteten Mikrocyten, sondern eine allmähliche Zunahme der Größe der roten Blutkörperchen. Von Jaquet wurde der schon von Regnault⁵¹⁴⁾ angestellte Versuch wiederholt, nach dem das Blut von 4 Wochen unter Luftverdünnung gehaltenen Meerschweinchen 21 cm³ O-absorbierte gegen 14—17 cm³ beim Kontrolltier; Jaquet fand beim Glockentier (644 mm Druck) 6,77 Hb pro Kiló, beim Kontrolltier dagegen 5,49, also eine Differenz von 23,7%.

Fießler⁵¹⁵⁾ konstatierte, daß die Blutveränderungen in der pneumatischen Kammer bereits nach einer Stunde beginnen; bei einem Druck von 320 mm war die Zahl der roten Blutkörperchen in 5½ Stunden von 5,750 Millionen auf 6,480 Millionen gestiegen, ebenso der Hb-Gehalt und das spezifische Gewicht, aber auch die Zahl der Leukocyten, welche Erscheinung neben anderen ihm auch gegen eine Vermehrung der roten Blutkörperchen, vielmehr für Konzentrationsänderung spricht.

Aus den verschiedenen Beobachtungen über den raschen Ablauf der Veränderungen kam man dazu, die Ursache dieser von der Frage zu trennen, ob nicht doch beim Daueraufenthalte eine tatsächliche Vermehrung der roten Blutkörperchen bestände; dafür müßte die Menge des Gesamthämoglobins maßgebend sein.

Von einer Reihe von Forschern (Jaquet, Suter und Jaquet, Bürker⁵¹⁶⁾) wurde nun eine tatsächliche Vermehrung des Gesamthämoglobins bei Tieren, die in beträchtlicher Höhe gehalten wurden, konstatiert, und zwar um ca. 23% (Davos 6,59 g Hb pro Kilogramm, Basel 5,39).

Nach Bürker steigt bei den aus der Ebene ins Gebirge gebrachten Kaninchen der Eisengehalt der Leber beträchtlich an, um dann zu sinken und schließlich beträchtlich vermindert zu sein, während der Eisengehalt des Blutes zunächst steigt, dann sinkt, schließlich aber definitiv ansteigt, wie es mit dem Hb der Fall ist.

Ausgedehnte Tierversuche rühren von Abderhalden her; sein reiches Material ergab zwar in der Mehrzahl der Versuche einen Anstieg der Zahl der roten Blutkörperchen, auch des Hb-Gehaltes um 10—20% in der Raumeinheit, er widersprach jedoch der Anschauung einer wirklichen Neubildung von roten Blutkörperchen, da der Gesamt-Hämoglobingehalt bei Höhentieren und solchen in Basel derselbe geblieben war.

Konstant fand sich aber bei den größeren Haustieren, daß mit der Zunahme der roten Blutzellen das Plasmavolumen abnimmt, während im Plasma die Trockensubstanz zunimmt. Grawitz legt darauf ein großes Gewicht, denn die Zunahme der Zellen erkläre sich somit durch Verminderung des Wassergehaltes.

Zuntz und seine Mitarbeiter A. Loewy, Müller und Caspari⁵¹⁷⁾ fanden bei den Abderhaldenschen Untersuchungen und bei Berechnung des Hb-Gehalts auf Körpergewicht, übereinstimmend mit den Untersuchungen von Jaquet, Jaquet und Suter sowie nach eigenen Untersuchungen, eine Vermehrung des Hämoglobins um 16—20—23%, so daß an der tatsächlichen Vermehrung der roten Blutkörperchen nicht zu zweifeln wäre. Dabei fanden diese Autoren, daß das Knochenmark der Höhentiere länger als Zellmark resp. rotes Mark verbleibe, gegenüber den in Bern gehaltenen Tieren, die vorwiegend ruhendes Mark zeigten, wie denn überhaupt bei jungen Tieren die Veränderungen ausgesprochenere waren. So hatte bereits Fr. Müller⁵¹⁸⁾ bei jungen Hunden nach Atmung in O-armer Luft kernhaltige Blutkörperchen in dem Blute der vena tibialis gefunden (vergl. S. 95). Die Blutkörperzählungen an den Versuchspersonen ergeben keine gleichmäßigen Resultate, Erhöhung bei einigen, keine Erhöhung oder Abnahme bei anderen; ebenso verhielt sich die Blutserumdichte, die teils zugenommen, teils dieselbe geblieben war. Aber mit Rücksicht auf die Hämoglobinbestimmungen und die Knochenmarksbefunde, die Resultate der eigenen Tierversuche kommen die genannten Autoren zum Schluß, daß eine Steigerung der Blutbildung im Höhenklima stattfindet. Allerdings muß man für den raschen Anstieg der roten Blutkörperchen bereits in den ersten Tagen Insolation, niedriger Temperatur, Luftbewegung, vasomotorischen Reizen, Vermehrung der Respiration, Zunahme des Atemvolumens einen Einfluß zuschreiben. Der wirksame Faktor ist aber die Luftverdünnung resp. die mit derselben parallel gehende Verarmung der Luft an Sauerstoff.

Es scheinen somit die blutbildenden Organe ein außerordentlich feines Reagens bereits auf geringe Luftverdünnungen zu sein, denn sie beginnen schon bei einem ganz niederen Grade derselben eine gesteigerte Tätigkeit, welche sie wieder bei Rückkehr in dichtere Luft einstellen, die aber, solange der Aufenthalt in verdünnter Luft andauert, fortwährt und bei dauerndem Aufenthalte zu einer solchen Veränderung des Blutes führt, daß der Organismus dadurch den geänderten Verhältnissen angepaßt erscheint. Van Voornveld⁵⁰⁵⁾ erinnert hierzu an die Beobachtung von Alex. Humboldt über den auffallend geräumigen Thorax der Anden-Bewohner.

Auffallend ist jedenfalls, daß bei dem großen Hb-Überschuß im Blute, — nach Hüfner bleiben beträchtliche Mengen Oxyhämoglobins nach dem Passieren des Blutes durch die Gewebe als solches erhalten (100 Teile Crural-Arterienblut enthalten 14,31 Oxyhämoglobin und 1,02 reduziertes, 100 cm³ Crural-Venenblut enthalten 9,95 Oxyhämoglobin und 7,15 reduziertes), — die Veränderung des Blutes schon bei viel niederen Höhen, in denen der Partialdruck an Sauerstoff noch nicht so vermindert ist, und wo andere Symptome noch vollständig fehlen, bereits zustande kommt; diesen auffallenden Gegensatz suchte Miescher allerdings durch die oben skizzierte Theorie zu erklären, doch wurde dieselbe nicht allgemeiner angenommen.

Van Voornveld, ein überzeugter Anhänger von der wirklichen Vermehrung der roten Blutkörperchen im Höhenklima, läßt es unentschieden, ob nicht der gesteigerte Stoffwechsel (N-Retention) Produkte liefert, welche eine Art chemotropischen Einfluß ausüben, wodurch mehr rote Blutkörperchen in den Kreislauf gelangen oder auch gebildet werden.

In jüngster Zeit hat Durig⁵¹⁹⁾ die Schlüsse von Zuntz und seinen Mitarbeitern von der als gesichert betrachteten Tatsache der Hyperglobulie im Höhenklima stark in Zweifel gezogen und dieselbe als eine konstante oder gar gesetzmäßige Anpassungsreaktion direkt abgelehnt. Er stützt sich auf die erwähnten Blutkörperchenzählungen von Zuntz und seinen Mitarbeitern, ebenso wie auf jene der Brüder Loewy und L. Zuntz, welche bei Versuchspersonen sowohl als auch bei Hunden (durch 6 Wochen auf dem Rothorn gewesen) keine Abweichungen in der Zahl der Blutkörperchen gefunden haben.

Den geringen Vermehrungen, wie bei Zuntz von 5,60 Mill. auf 6,14 Mill., stehen auch Verminderungen von 6,40 Mill. auf 5,71 Millionen gegenüber; dabei hält Durig für sehr bemerkenswert, daß man, wie Moebe und Abderhalden⁵²⁰⁾ angeben, bei einer der Versuchspersonen je nach Begleitumständen 3—8 Millionen Blutkörperchen im Kubikmillimeter zählen kann, ein Umstand, der die Bedeutung der Blutkörperchenzählungen illustriert.

Durig legt einen besonderen Wert auf die Hb-Bestimmungen von Weiß und Abderhalden, welche keine Zunahme des Hb gefunden hatten, und meint, es sei, selbst wenn eine Zunahme von Hb vorkomme, darum noch nicht erwiesen, daß dieselbe sich typisch einstelle und so groß wäre, daß sie das Absinken des Sauerstoffdruckes in größeren Höhen zu kompensieren vermöchte. Er hält auch den Beweis für die Annahme einer Neubildung und Vermehrung der roten Blutkörperchen beim Menschen nicht für erbracht. Douglas⁵²¹⁾ hat während des Aufenthalts im hochgelegenen Gebirge Teneriffas bei Bestimmung der Bindungsfähigkeit des Gesamtblutes nur negative Resultate erhalten, ebenso konnte Barkroft⁵²²⁾ durch Prüfung des Sauerstoffbindungsvermögens des Hb keine Änderung der Blutbeschaffenheit nachweisen. Auch die Bestimmung des Eisengehalts hält Durig für nicht beweisend und bezieht sich auf den allerdings in dieser Frage doppelt merkwürdigen Befund Oerums, daß der Eisengehalt des Blutes der Schweizer nur $\frac{4}{5}$ des Blutes der Dänen betrage. Gegenüber der Bewertung von Glockenversuchen verweist Durig auf die Beobachtungen Bornsteins⁵²³⁾ im Überdruck, bei denen eine Vermehrung des Gesamthämoglobins erwiesen wurde; (Doyon und Morel⁵²⁴⁾ hatten (1902) eine Verminderung der roten Blutkörperchen um ein Drittel gefunden). Bei dieser Kritik Durigs gewinnen die älteren Beobachtungen von Kohlbrugge und Eijkmann⁵²⁵⁾ wieder Bedeutung, welche bei den Bewohnern des javanischen Gebirges, in einer Höhe von 1777 m, etwas niedrigere Zahlen für die roten Blutkörperchen fanden als bei Personen des Tieflandes.

Knoche^{526a)} (1910) sah übrigens bei längerem Aufenthalte im Hochgebirge der Anden bei sich und seiner Begleitung nach einigen Monaten Absinken der auf 7 Mill. und darüber angestiegenen Zahl der roten Blutkörperchen auf die Ausgangswerte von 5 Mill. und darunter, während der erhöhte Gehalt an Hb bestehen blieb. Knoche vertritt ferner die auch von anderen Autoren geäußerte Ansicht (Zuntz und seine Mitarbeiter, Durig), daß ein Symptomenkomplex der Bergkrankheit gewiß nicht mit O-Mangel zusammenhängt.

In Übereinstimmung mit Durigs Anschauung stehen Versuche von Morawitz und Masing⁴²¹⁾, welche in einer Höhe von 3000 m innerhalb 10 Tage keine merkliche Erhöhung der Sauerstoffzehrung des Blutes nachweisen konnten, während nach einem mäßigen Aderlaß im Stadium der vermehrten Blutbildung der O₂-Verbrauch merklich größer ist.

Hyperglobulie bei Ballonfahrten. Im Zusammenhange mit der Hyperglobulie im Höhenklima wurde auch für Ballonhöhenfahrten eine Vermehrung der roten Blutkörperchen angenommen; so glaubte Gaule⁵²⁶⁾ beim Aufstieg mittels Ballons in beträchtliche Höhen, eine Vermehrung der roten Blutkörperchen und sogar das Auftreten von Erythroblasten beobachtet zu haben; Jolly und Bensaude⁵²⁷⁾ konnten letzteren Befund nicht bestätigen, wohl aber finden sie eine Vermehrung der roten Blutkörperchen unter Zunahme des spezifischen Gewichts um 0,004; Zuntz und v. Schrötter⁵²⁸⁾ fanden jedoch bei zwei Ballonfahrten und einem Aufenthalt von bis zehn Stunden in Höhen von bis zu 5000 m keinerlei numerische und morphologische Abweichung und beziehen die von anderen gefundene Vermehrung der roten Blutkörperchen auf die Einwirkung von Licht und Kälte.

Außer älteren Beobachtungen von Malassez⁵²⁹⁾, Marestang⁵³⁰⁾ soll nach Häberlin⁵³¹⁾ auch das Seeklima eine Förderung der Blutzellbildung besitzen; die Untersuchungen von A. Loewy, Fr. Müller, W. Cronheim, A. Bornstein⁵³²⁾ ergaben jedoch keine typische oder konstante Wirkung auf die Gesamtblutmenge oder den Gesamtblutfarbstoff; sie sehen, wo doch Besonnung, Wind und chemisch wirksame Strahlung wie im Höhenklima vorhanden wären, im Fehlen der Luftverdünnung, dem wirksamen Faktor des Höhenklimas, die Ursache für den fehlenden Einfluß des Seeklimas.

Endlich sei noch die Angabe von Moneyrat⁵³³⁾ erwähnt, welcher nach einer achttägigen Automobilfahrt eine Vermehrung der roten Blutkörperchen beobachtet hat.

e) Die Erythrämie.

Eine selbständige Stellung nimmt die seit ca. 10 Jahren bekannt gewordene **Polycythämie mit Cyanose** und Milztumor ein, die nach ihren ersten Beschreibern benannte Vaquez⁵³⁴⁾ auch Oslersche⁵³⁵⁾ Krankheit (ausführliche Darstellung von Senator⁵³⁶⁾). Da bei derselben nach dem Blut- und Obduktionsbefunde eine vermehrte erythroblastische Tätigkeit anzunehmen ist, wurde diese Polycythämie auch als P. myelogenes oder myelopathica bezeichnet. Türk⁵³⁷⁾ schlug die Bezeichnung **Erythrämie** vor, um dieselbe gegen die Erythrocytosen, die sekundären, auch vorübergehenden Polycythämien, in gewisser Beziehung analog wie die Leukämie gegenüber den Leukocyosen, abzutrennen und hervorzuheben.

Die Zahl der roten Blutkörperchen beträgt gewöhnlich 8—11 Mill., kann aber ganz enorme Höhen erreichen, 14 ja 17 Mill. (Hnáték⁵³⁸⁾), gegenüber der Berechnung Reinerts, daß nicht mehr als 8872500 roter Blutkörperchen auf 1 cmm³ Blut möglich wären, gewiß auffällig. Außer der Vermehrung der roten Blutzellen finden sich ziemlich häufig auch Erythroblasten und eine mehr oder weniger stark ausgesprochene Leukocytose, 35 000, ja 45 000 im Kubikmillimeter, auch vereinzelt Myelocyten (Türk⁵³⁷⁾, Rencki⁵³⁹⁾, Blumenthal⁵⁴⁰⁾), so daß die Anschauung Westenhöffers⁵⁴¹⁾ eine gewisse Berechtigung hat, es bestehe nicht nur eine Polycythämie, sondern eine Vermehrung aller aus dem Knochenmarke stammender Zellen, nicht eines Teiles noch dazu unreifer Formen wie bei der Leukämie.

In einzelnen Fällen ist denn auch die Vermehrung der Neutrophilen so groß, daß von Polyglobulie und Leukämie gesprochen wird (E. Meyer⁵⁴²⁾, R = 6 120 000, W = 68 200, oder der von Naegeli als Polycythämie bezweifelte Fall Blumenthal). Zu bemerken wäre noch das in manchen Fällen außerordentliche Schwanken der Zahl der Erythrocyten und der Hb-Werte (vgl. Pel⁴⁵⁶⁾, W. Pfeiffer⁵⁴³⁾).

Das Hämoglobin ist meist vermehrt, wenn auch nicht im Verhältnis zur Zahl der Zellen, bleibt allerdings manchmal stark zurück (Gläbner⁵⁴⁴), Cominotti⁵⁴⁵); es finden sich aber auch Werte über 150 % und mehr Eisengehalt; Trockenrückstand, spezifisches Gewicht (1,060—1,072), namentlich die Viskosität sind erhöht; diese zeigt überhaupt bei diesem Zustande die höchsten Werte, 23 (Münzer⁵⁴⁶), 29 (Bence⁵⁴⁷) ja 40 (Umber⁵⁴⁸); der frische Tropfen erscheint ganz dickflüssig und gerinnt schnell. Die Trockensubstanz des Serums ist jedoch vermindert (Gordon⁵⁴⁹), so wie bei den Polycythämien bei Herzfehlern.

Es besteht aber nicht nur eine Polycythämie, sondern auch eine Polyämie, eine **Plethora polycythämica**.

Sowohl die Bestimmungen der Blutmengen in mehreren Fällen (Parkes Weber⁵⁵⁰), Haldane, ebenso Acland⁵⁵¹) auch Boukott und Douglas⁵⁵¹), Ad. Loewy⁵⁵²), welche die 2 bis 2½fache, im letzteren Falle sogar die 3fache normale Menge ergaben, als auch der Obduktionsbefund erweisen den Bestand einer Plethora; es findet sich nicht nur ein enormer Blutreichtum der Organe ohne Induration oder andere Zeichen von chronischer Hyperämie, sondern auch zarte Gefäße, wie die der Pia mater des Gehirns und Rückenmarks, erscheinen prall mit Blut gefüllt, die Plexus sind dunkel blaurot gefärbt; es fällt die dunkelblaurote Färbung der Rachenschleimhaut ebenso auf wie die fast schwarzrote der Milz (Türk, Rencki, Hutchinson und Miller⁵⁵³), Gläbner, Westenhöffer, Löw und Popper⁵⁵⁴), Weber und Watson⁵⁵⁵), Breuer^{556a}).

Der Leichenbefund erinnert in hohem Maße an die Schilderung von Recklinghausens bei Plethora vera, so daß die Annahme nahe liegt, es hätten bei den älteren Beobachtungen von Plethora derartige Krankheitsfälle vorgelegen.

Mit der Plethora hängen auch die Krankheitssymptome zusammen: vor allem die Cyanose; richtiger wäre eine purpurrote Färbung (Erythrose) der Haut, besonders des Gesichtes und der Extremitäten, welche in verschiedenen Nuancen wechselt, und der Schleimhäute; ferner Kopfschmerzen, Schwindelanfälle, Blutwallungen, strotzende Füllung der Gefäße im Augenhintergrund mit variköser Venenerweiterung (Uthoff⁵⁵⁶), Stern⁵⁵⁷), Blutungen aus Nase, Zahnfleisch; in einigen Fällen bestand Erythromelalgie, auch Dermographie (Türk). Milztumor ist sehr häufig und in verschiedenem Maße entwickelt vorhanden, auch wenn die Rötung des Gesichts fehlt (Naegeli, Lange⁵⁵⁸); er kann aber auch fehlen oder erst allmählich sich entwickeln (Nicola⁵⁵⁹).

Der Grad der Milzschwellung kann auch bei demselben Kranken wechseln; sie kann zu Lebzeiten unbeachtet bleiben, wie auch in der Leiche teilweise zurückgegangen sein; die Größe des Milztumors sowie die differenten histologischen Befunde können möglicherweise durch das Alter der Veränderung beeinflusst sein; die Vergrößerung der Milz folgt der Cyanose, wie es im Falle Saundby⁵⁶⁰) (10 Monate) konstatiert wurde.

Das Leiden kann Jahre lang bestehen und führt für sich, ohne Komplikationen unter Dyspnoe und Herzinsuffizienz zum Tode oder durch eine Gehirnblutung, seltener durch andere Blutungen (Magen, Darm, Senator).

Das Herz ist vergrößert. A. Löwy fand — wie es bei der Vermehrung der Blutmenge zu erwarten ist — auch das Schlagvolumen vergrößert (65,22 statt 55—59 cm³). Doch ist im allgemeinen der Blutdruck nicht, wenigstens nicht wesentlich erhöht (analog wie bei der experimentellen Plethora). Daher werden jene Fälle, welche mit ausgesprochener Blutdrucksteigerung (200 mm und darüber) einhergehen, die auch meist Zeichen einer

Hypertrophie des linken Ventrikels bieten, als Polycythaemia hypertonica seit Geisböck⁵⁶¹⁾ abgetrennt.

Bei dieser Form fehlt der Milztumor. Die Blutveränderung ist jedoch dieselbe. Doch fand Pfeiffer^{561a)} in seinem Falle erhöhten Trockenrückstand im Serum und keine Normoblasten. Zu dem Symptomenkomplex tritt neben dem der Polyämie die Neigung zu apoplektischen Anfällen, und häufiger finden sich auch Zeichen von chronischer Nierenläsion und Arteriosklerose, wobei nicht absolut behauptet werden kann, daß letztere Momente die Ursache für die Blutdrucksteigerung wären, da es auch Fälle ohne solche Veränderungen gibt. Für diese Fälle ist die Ursache der Blutdrucksteigerung ganz unklar, denn in der Polycythämie und Plethora allein kann sie nicht gelegen sein, weil, wie erwähnt, eine nennenswerte Blutdrucksteigerung in vielen Fällen fehlt.

Nach der Angabe von E. Meier findet sich auch im Typus Geisböck eine Wucherung des Erythrocyten- und Leukoblasten-Apparates im Knochenmark, welche Beobachtung insofern wichtig ist, als damit die Zusammengehörigkeit solcher Fälle mit der Erythrämie erwiesen ist.

Mit der Polycythämie, der außerordentlich gesteigerten Viskosität und der auch gesteigerten Gerinnbarkeit (Gläßner, Reckzeh, Zaudy⁵⁶²⁾) kann die Neigung zu Thrombosen zusammenhängen, wie solche mehrfach beobachtet worden sind: in der Carotis (Loew und Popper⁵⁶⁴⁾), in den Venen der Extremitäten (Senator). Dabei sind die Fälle von Thrombosen, in deren Gefolge die Polycythämie aufgetreten ist (Fall Preiss?^{563a)}), auszuschneiden; ebenso sind zweifellos solche Fälle von der Erythrämie abzugrenzen, bei denen sie die Folge von Stauungserscheinungen (z. B. Fall Fainschmied⁵⁶³⁾) ist.

Auffallend ist der Befund von Senator, daß in typischen Fällen von Erythrämie sowohl für das Atemvolumen wie für die gewechselten Gas-mengen sich auffallend hohe Werte ergeben (Senator, Lommel⁵⁶⁴⁾, Tangl⁵⁶⁵⁾, v. Bergmann⁵⁶⁶⁾), wobei die Steigerung des Gaswechsels nicht von der Zunahme der roten Blutkörperchen oder des Hämoglobins abhängt. Senator nimmt vom Standpunkte der Pflügerschen Lehre, daß der Gaswechsel von der Oxydation in den Geweben des Körpers abhängt, eine vermehrte Gewebsatmung infolge irgendeines Reizes an; die Annahme, daß die abnorm große Sauerstoffzufuhr auch eine stärkere Ausnutzung des Sauerstoffs zur Folge hätte, wurde jedoch von Morawitz und Röhmer⁵⁶⁷⁾, sowie von v. Bergmann⁵⁶⁶⁾ nicht bestätigt. Senator verweist aber auf physiologische Zustände mit ähnlichem Verhalten des respiratorischen Gaswechsels, wie die Verdauung und die Schwangerschaft, und die im Höhenklima konstatierte Vermehrung des Atemvolumens und die dabei verbundene Steigerung des Gaswechsels, — Veränderungen, welche bei einfacher Herabsetzung des atmosphärischen Druckes in der pneumatischen Kammer nicht eintreten, daher als Folge besonderer Reize angesehen werden.

Für die Schwangerschaft wurde von Magnus-Levy⁵⁶⁸⁾ und Zuntz⁵⁶⁹⁾ zwar die Vergrößerung des Atemvolumens nachgewiesen, die Vermehrung der roten Blutkörperchen erscheint jedoch zweifelhaft (Zangemeister⁵⁷⁰⁾) oder wurde überhaupt nicht gefunden (Payer⁵⁷¹⁾).

Es wäre vielleicht daran zu denken, daß die in einzelnen Fällen von Erythrämie gefundene Steigerung des Gaswechsels (vermehrte O₂-Aufnahme und CO₂-Abgabe) in einem mit der Neubildung roter Blutkörperchen einhergehenden erhöhten Sauerstoffverbrauch dieser selbst seine Ursache hätte,

also sekundärer Natur sei; entsprechend dem Grade der Neubildung könnte derselbe von wechselnder Intensität sein.

Die Erythrämie führt als solche allmählich und regelmäßig zum Tode. Ihre Ursache ist nicht klar. Nach Stern⁵⁵⁷⁾ ist dieselbe vielleicht auch nicht einheitlich. Die ersten französischen Forscher (Rendu und Vidal⁵⁷²⁾, Moutard-Martin et Lefas⁵⁷³⁾), welche Milztuberkulose fanden, wollten die Milzerkrankung in Beziehung bringen. Ganz abgesehen von dem Befunde einer Tuberkulose, welcher durch einige spätere Beobachtungen (vgl. Gläbner) etwas zweifelhaft wird, ist gewiß weder eine Erkrankung der Milz noch eine funktionelle Störung ihrer Tätigkeit im Sinne von Pappenheim⁵⁷⁴⁾, Luce⁵⁷⁵⁾ anzunehmen. Letzterer vermutet eine primäre Insuffizienz der hämolytischen Funktion der Milz, ersterer stellt es zur Diskussion, ob nicht die Vergrößerung der Milz der Ausdruck für eine gestörte Hyperfunktion, nämlich die Produktion von die Erythrolyse hemmenden Stoffen anzeige. Beide Anschauungen suchen, ebenso wie die von einer gestörten Lebertätigkeit, die Ursache in einer verminderten Zerstörung der roten Blutkörperchen, in einer Langlebigkeit derselben. Letztere Vorstellung allein ist nicht möglich, da dieselbe die konstatierte Neubildung nicht erklären ließe, außerdem gibt Heß^{575a)} an, daß die künstliche Erhaltung einer erhöhten Blutkörperchenmenge (durch wiederholte Transfusion) zu atrophischem Knochenmark führe. Daß die Milz als solche ohne ursächliche Bedeutung ist, zeigen Fälle, bei welchen die Exstirpation derselben (Rencki, Schneider⁵⁷⁶⁾) keinen Einfluß hatte, und vielleicht noch mehr jene Fälle, in welchen sich die Polycythämie erst nach aus anderer Diagnosestellung (Bantische Krankheit) erfolgter Milzexstirpation entwickelt hat (vgl. Senator).

Es spricht alles dafür, daß der Milztumor sekundärer Natur ist, teils mit der starken Blutfülle, teils mit dem bei der beträchtlichen Vermehrung der roten Blutkörperchen auch einhergehenden, vermehrten Zerfalle zusammenhängt; damit und auch mit der Dauer des Zustandes können gewisse Unterschiede seiner Beschaffenheit zusammenhängen. Gewiß ist Türk und Naegeli beizustimmen, die in den deutlichen Zeichen der Blutneubildung (Erythroblasten) den Beweis für eine vermehrte Zellbildung finden und diese in den Mittelpunkt der Betrachtung stellen. Der Befund im Knochenmark steht damit im vollen Einklange, wozu noch die von Hirschfeld⁵⁷⁷⁾ und Rencki beobachtete Entwicklung myeloiden erythroblastischen Gewebes in der Milz käme.

In einzelnen obduzierten Fällen war das Fettmark total verschwunden, teils waren große Anteile in Zellmark umgewandelt, das zahlreiche Erythroblasten enthielt (Gläbner). Loew und Popper fanden viele Megakaryocyten.

Es wäre also die Ursache für diese Hyperplasie des Knochenmarkes zu eruieren. Im Zusammenhang mit den besprochenen, sekundären Polycythämien glaubte man dieselbe auch auf eine kompensatorische Tätigkeit infolge einer ungenügenden O-Spannung zurückführen zu können; es wurde eine Minderwertigkeit des Hämoglobins angenommen (Lommel⁵⁶⁴⁾), auch Methämoglobinbildung wurde gefunden (Rubinstein⁵⁷⁸⁾), an mangelhafte Sauerstoffversorgung der Gewebe infolge arteriosklerotischer Veränderungen (Münzer) gedacht und endlich die von Senator gefundene, gesteigerte Gewebsatmung zur Erklärung herangezogen. Der Umstand, daß in einzelnen Fällen Sauerstoffatmung die Erscheinungen zurücktreten ließ, ja Heilung erfolgte (v. Korányi, Bence), würde eher nahelegen, diese Fälle gegenüber der Mehrzahl, bei welchen diese Therapie

machtlos war, vom Typus auszuschalten, genau so wie jene Fälle, bei denen sich eine Ursache für Stauung fand. Die bereits erwähnte Mehrproduktion von Knochenmarkszellen überhaupt läßt die vermehrte Tätigkeit des Knochenmarks als solche in den Vordergrund treten. Diese Mehrproduktion von Zellen ist allein imstande, die Plethora als einen Ausgleich gegenüber der Zellvermehrung zu erklären, denn ein gewisses Verhältnis zwischen der Menge der Blutzellen und dem Plasma, über welches hinaus die Blutflüssigkeit nicht mehr abnehmen kann, muß bestehen. Damit könnte die in verschiedenen Fällen konstatierte Verdünnung des Serums (z. B. Gordon) zusammenhängen. Nur eine dauernde Vermehrung der Zellen kann überhaupt eine wirkliche Polyämie zur Folge haben, während die Annahme einer Verminderung des Untergangs von Zellen oder noch anderer Störungen der Regulationen den Bestand der Plethora bei dieser Polycythämie nicht erklären kann. Außerdem besteht ja nicht allein eine Vermehrung der roten Blutkörperchen, sondern überhaupt der Knochenmarkszellen, womit sich auch andere Beobachtungen noch vereinen lassen.

So trat in einem Falle von Rosin⁵⁷⁹⁾ mit Zurückgehen der roten Blutkörperchen eine außerordentliche Leukocytose ein; der Fall von Winter⁵⁸⁰⁾ und der schon erwähnte von Blumenthal boten eine derartige Vermehrung von Myelocyten, daß das Blutbild der Leukämie ähnlich wurde, und endlich der Fall von Schneider, bei dem unter dem Einfluß von Eiterungen und schließlich einer progredienten Tuberkulose ein starkes Absinken der Zahl der roten Blutkörperchen mit einer hochgradigen Leukocytose sich entwickelte (eine schwere Anämie), die Erythropoese aber dauernd anhielt; sie stieg sogar noch an, und es fanden sich terminal bei 1385000 rote Blutkörperchen und 55400 weiße Blutkörperchen auf 411 Leukocyten 996 Normoblasten. Es entwickelte sich ein Blutbild, welches einer Leukämie ähnlich, im Verlauf aber einer echten Erythrämie unter dem Einflusse einer hämotoxischen, wahrscheinlich infektiösen Ursache entsprechen könnte.

Es spricht somit alles dafür, in der Hyperplasie und der damit einhergehenden erhöhten Tätigkeit des Knochenmarkes, die in einzelnen Fällen auch von einer myeloiden Hyperplasie der Milz begleitet sein kann, die Ursache für diese trotzdem rätselhafte Erythrämie zu suchen.

2. Die Verminderung der roten Blutkörperchen.

a) Oligocythämie.

Eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen findet sich vorübergehend

1. bei Verdünnung des Blutes infolge a) vasomotorischer Einflüsse, durch Übertritt von Gewebsflüssigkeit ins Blut, bei Vasomotorenlähmung (Gefäßgifte, Infektionskrankheiten) oder b) durch Wasserretention infolge verminderter Ausscheidung; ferner

c) nach Blutverlusten, wenn durch Flüssigkeitsaufnahme aus den Geweben Blutverdünnung eingetreten ist (Oligocythämie);

2. bei abnorm starkem Zerfall der roten Blutkörperchen durch Blutgifte und hämolysierende Krankheitsgifte (z. B. Sepsis) oder Blutparasiten (Malaria usw.).

3. bei mangelhafter Neubildung durch Schädigung des Knochenmarkes, sei es durch Erkrankungen, Tumoren oder durch Gifte.

In der Mehrzahl dieser Fälle wird die Verminderung so lange anhalten, bis durch entsprechende Neubildung der Wiederersatz eingetreten ist.

Die Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, die **Oligocythämie**, stellt bekanntlich den konstanten Befund bei den verschiedenen Formen der Anämie im engeren Sinne dar. Es werden hierunter die Verminderungen an Hb verstanden, die immer mit Verminderung der Zahl der Hb-Träger verbunden sind. Die klinisch zu den Anämien gerechnete Chlorose wurde, da ihrem Wesen eine verminderte Bereitung des Hb, eine Oligochromämie, zugrunde liegt, bereits an anderer Stelle angeführt. Es sind also hier unter Anämien jene Zustände gemeint, welche durch die verschiedensten, das Blut schädigenden Veranlassungen zustande kommen, wie Blutverluste, gesteigerter Zerfall roter Blutkörperchen infolge infektiöser oder toxischer Prozesse, welche das Blut selbst oder die blutbereitenden Organe oder beide treffen, ferner bei verschiedenen Organ- und Allgemeinerkrankungen, namentlich Kachexien. Sind es Ursachen, welche behoben werden können, so werden selbst beträchtliche Anämien nur von vorübergehender Dauer sein. Bei unzureichender oder gar völlig defekter Regeneration oder bei andauernder Einwirkung der schädigenden Ursache entstehen aber mehr oder weniger chronische Zustände. Immer wird der Anämie ein Zustand zugrunde liegen, bei welchem die Neubildung der roten Blutkörperchen aus irgendwelchen Ursachen ungenügend ist.

b) Anämie (Einteilung, Ätiologie, Kompensationsvorgänge).

Eine Einteilung der Anämien nach Ursachen ist, da uns diese resp. die Mechanismen nicht alle bekannt sind, unmöglich, und die so häufig klinisch gebrauchte Unterscheidung von primären und sekundären Anämien hat nur insofern Berechtigung, als das eine Mal primäre, das Blut schädigende, hämolytische oder myelopathische Prozesse die Ursache der Anämie sind, das andere Mal die Anämie die Folge entweder von Blutverlusten bei Traumen oder überhaupt die Folge von Organerkrankungen ist, durch die es zur Schädigung des Blutes und seiner Bildungstätten kommt.

Pappenheim⁵⁶¹⁾ stellt folgendes Schema auf:

- | | | |
|---|---|--------------------------|
| 1. Traumatische Anämie | } | hämophthisische Anämie. |
| 2. Toxische Anämie | | |
| a) hämotoxische | } | myelophthisische Anämie. |
| b) hämo-myelotoxische | | |
| 3. myelometaplastische Anämie (Tumoren) | } | myelophthisische Anämie. |
| Anämie bei Leukämie und medullärer Aleukämie. | | |

Diese Einteilung gibt eigentlich den Mechanismus an, durch welchen es zum Verlust von roten Blutkörperchen, zur Anämie, kommt. Vergleicht man diesen mit den Ursachen, so sieht man, daß eine ätiologische Einteilung aus dem Grunde unmöglich ist, weil dieselbe Ursache auf verschiedenen Wegen denselben zerstörenden Effekt auf das Blut ausüben kann; so kann z. B. die Karzinomanämie eine Blutungsanämie sein (Uteruskrebs) oder eine toxische, durch im Karzinom gebildete Stoffe (manche Magenkarzinome) oder eine myelopathische durch Verdrängung und ausgedehnte Substitution von Knochenmark (Brust-, Prostatakarzinome). Andererseits kann es auch durch denselben, das Blut schädigenden Mechanismus, bei einer bestimmten Ätiologie teils durch die verschiedene Intensität der Einwirkung, teils durch die Art der Reaktion zu verschiedenen Formen der Anämie kommen; so kann bei der Malaria, bei welcher immer derselbe Mechanismus der Zerstörung von Blutkörperchen durch den Parasiten vorliegt, sowohl eine einfache

Anämie, als eine solche mit pathologischer Regeneration oder endlich mit völligem Ausbleiben derselben, die aplastische Form, zustande kommen. Es hat daher und namentlich auch für klinische Zwecke eine Einteilung nach dem Typus der Regeneration eine gewisse Berechtigung, denn die Reaktion des Knochenmarks, die sozusagen das Maß der Funktionsstörung und auch der funktionellen Leistung wie bei anderen Organerkrankungen vorstellt, kann für Verlauf und Ausgang von Bedeutung sein; die Ätiologie kann nur Anhaltspunkte für den Mechanismus bieten, wie die Anämie zustande kommt. Engel¹³³⁾ stellt den Blutbefund, der in gewissem Maße die Funktion des Knochenmarks widerspiegeln kann, in den Vordergrund der Einteilung und unterscheidet eine normocytische, eine normoblastische und megaloblastische (eventuell megalocytische) Anämie. In ähnlicher Weise unterscheidet Naegeli Anämien mit physiologischem (postembryonalem) Typus der Regeneration (z. B. posthämorrhagische Anämie) von denen mit embryonalem Typus der Erythropoese. H. Hirschfeld^{581a)} versucht auf dieser Basis mit Pappenheims Schema unter Aufrechterhaltung primärer und sekundärer Anämien eine Einteilung zu geben.

Die sonst auch geläufige Auffassung von „sekundärer“ und „primärer“ Anämie, je nachdem die Ursache bekannt ist oder nicht, hat eigentlich keine Berechtigung, denn dann ist jede Anämie eine sekundäre, indem die Kenntnis der Krankheitsursache nur von unsern jeweiligen ätiologischen Kenntnissen abhängt; die Bothriocephalus-Anämie zählte vor der Kenntnis ihres Zusammenhangs mit dem Parasiten zu den primären, jetzt wäre sie eine sekundäre. Doch ist es ein Unterschied, ob eine Krankheitsursache direkt und nur oder fast nur auf das Blut schädigend einwirkt, so daß diese Blut-schädigung das hervorstechendste Symptom ist, von dem andere erst abhängen, oder ob die Krankheitsursache nur indirekt und erst unter gewissen Bedingungen das Blut oder seine Bildungsstätten beeinflußt. Die Referate Birch-Hirschfelds und Ehrlichs (1892) Gerhardts (1910) auf den Internisten-Kongressen behandeln den jeweiligen Stand der Anschauungen in ausgezeichnete Weise, fassen aber auch mehr weniger die Gruppen zusammen, ohne eine strikte Einteilung zu geben.

Bevor wir auf jene Anämien eingehen, bei denen durch irgendwelche Schädigungen des Blutes, resp. bei Zeichen solcher oder durch Affektionen des Knochenmarks die anämisierende Ursache mehr oder weniger ersichtlich ist, sei noch der Frage näher getreten, inwiefern verschiedene Formen der Inanition und mangelhaften Ernährung, ungünstige soziale und hygienische Lebensbedingungen imstande sind, Ursachen für chronisch anämische Zustände abzugeben. Bei der Erörterung der Oligämie wurde bereits angeführt, daß blasses Aussehen allein noch nicht das Bestehen einer Anämie beweist, worauf Sahli durch den Nachweis normaler Hb- und Erythrocytenwerte hingewiesen hat (Pseudoanämie, vergl. S. 10). Auch bei Bergarbeitern, deren blasses Aussehen bekannt ist, ergaben die Untersuchungen keine abweichende Blutbeschaffenheit, ja selbst bei den durch Jahre in Bergwerken gehaltenen Pferden wurde keine Blutveränderung gefunden. Auch die sogenannte Tropenanämie gehört nach Eijkmann⁵⁵²⁾ und Gryns⁵⁸³⁾ zu den sogenannten Pseudoanämien.

Nach Oerum⁴⁵⁷⁾ soll bei Kaninchen, welche 3 Monate im Dunkeln gehalten wurden, die Blutmenge zur Hälfte der Norm absinken, während andere Untersuchungen keine Schädigung des Blutes erkennen lassen. Für den jugendlichen Organismus hält Schönenberger⁵⁸⁴⁾ dafür, daß der Mangel von Licht,

wie die Gesamtentwicklung, so auch die des Blutes schädige. Grawitz⁵⁸⁵⁾ schließt aus dem Vorkommen basophiler Granula bei der Tropenanämie (nach Plehn⁵⁸⁶⁾ latente Malariainfektion) auf das Vorhandensein schleichender Anämien; im selben Sinne deutet Grawitz⁵⁸⁷⁾ die bei einem Teil der im Wärmeschrank gehaltenen weißen Mäuse gefundene basophile Körnelung.

Bezüglich der ungünstigen, sozialen Verhältnisse, besonders mangelhafte, ungenügende Ernährung, schwere Arbeit und andere ungünstige Lebensbedingungen (langdauernde Laktation) als anämisierende Ursachen, wäre zu bemerken: daß wohl Ärzte und Laien im allgemeinen davon überzeugt sind, daß ungenügende, eiweißarme, an Kalorien unzureichende Nahrung zu anämischen Zuständen führt, zu Wasserzunahme des Blutes und Verminderung der roten Blutkörperchen (Leichtenstern^{587a)}); doch steht dies nicht absolut fest (Biernacki⁵⁸⁸⁾). Der Hungerzustand ist damit nicht zu vergleichen; bei ihm nimmt, wie das Körpergewicht, auch die Blutmenge ab (Panum⁵⁸⁹⁾), der Hb-Gehalt bleibt sowohl beim Hund als auch beim Menschen (F. Müller⁵⁹⁰⁾, Schatz) unverändert. Erst nach der Hungerperiode kommt es infolge der während derselben bestandenen Sistierung der Blutbildung zu einem gewissen anämischen Zustand (Grawitz⁵⁹¹⁾, Kieseritzky⁵⁹²⁾).

Grawitz legt auf gleichzeitige, schwere Arbeit ein besonderes Gewicht; in dieser Richtung angestellte Versuche bestätigten seine Auffassung. Tierversuche fielen allerdings anders aus; so sah v. Hösslin³⁸⁶⁾ bei jungen Hunden, denen eine geringe Menge Nahrung ($\frac{1}{3}$ der des Kontrollhundes) oder eiweißarme verabreicht wurde, wohl Zurückbleiben des Wachstums und des Körpergewichtes, aber keine Blutveränderung; er kommt daher zur Anschauung, daß für wirkliche anämische Zustände unter solchen Verhältnissen doch noch krankhafte Zustände anzunehmen seien. Wohl fand sich eine verlangsamte Regeneration nach Aderlaß und darin könnte eine Disposition für anämische Zustände gegeben sein. Nelson fand allerdings bei Reishaltung eine nennenswerte Verminderung der roten Blutkörperchen.

Die Tierpathologie (Hutyra-Marek⁵⁹³⁾) verfügt anscheinend über analoge Beobachtungen; so wird für eine Anämie bei Schafen (Cachexia aquosa) schlechtes Futter von sumpfigen Wiesen oder zu geringes Futter (nach Mißjahren) verantwortlich gemacht; bei Rindern in Spiritusbrennereien, Zuckerfabriken, sieht man infolge von Fütterung der sehr wasserreichen (bis zu 95 „u“) Schlempe, Rübenschnitzel und ähnlicher Abfälle schwere Anämien (Hydrämie); auch bei jungen Ferkeln führt frühzeitige Schlempefütterung zu Anämie.

Beim Menschen werden unter schlechten sozialen Verhältnissen schwerste Anämien beobachtet, welche selbst der noch zu besprechenden perniziösen Anämie zugerechnet werden, wie z. B. der vielfach zitierte Fall Quinckes⁵⁹⁴⁾, einer schwersten, in Heilung ausgegangenen Anämie mit nur 143000 roten Blutkörperchen und beträchtlicher Poikilocytose. Es handelte sich um eine 33jährige, durch chronische Inanition herabgekommene Frau (lebte nur von Kartoffeln und Kaffee, nährte dabei ihr 4jähriges Kind bis $\frac{1}{2}$ Jahr vor dem Spitalseintritt). Es ist aber, wie gesagt, fraglich, ob die schlechten Ernährungsverhältnisse allein es ausmachen, oder ob nicht doch eine direkt anämisierende Ursache noch hinzutreten muß. Biernacki⁵⁸⁸⁾ möchte die ungünstigen Lebensverhältnisse usw. als einzige Ursache ganz leugnen (vgl. oben Hösslin³⁸⁶⁾); er hält eine Revision dieser Frage für recht wünschenswert.

Schwere Schädigung erfährt die Blutbildung beim Kinde durch eisenarme Nahrung (Stöltzner⁵⁹⁵⁾), z. B. bei langer, ausschließlicher Milchnahrung,

was auch durch Tierversuche (Bunge, Abderhalden, Häusermann⁵⁹⁶)) bestätigt wurde; beim Erwachsenen, dessen Eisenbedarf gering ist und von den verbreitetsten Nahrungsmitteln gedeckt werden kann, kommt Eisenmangel als Ursache einer Anämie nicht in Frage.

Bei der oft beträchtlichen Reduktion der roten Blutkörperchen bis auf mehr als die Hälfte, ein Viertel, ja ein Fünftel der Normalzahl, liegt die Vorstellung nahe, die Oxydationsvorgänge als erschwert, als herabgesetzt zu betrachten. Mit diesem O-Mangel begründete man die bei schweren Anämien auftretende, charakteristische Fettdegeneration der Organe ebenso, als man ihn aus dieser erschloß. In direkten und exakten Untersuchungen wurde aber nachgewiesen, daß trotz der Verminderung der O-Träger sich der Gaswechsel beim ruhenden und auch beim arbeitenden Menschen durchaus normal verhalten kann (Kraus⁵⁹⁷)). Es war daher von begreiflichem Interesse, die regulierenden Faktoren, welche die ausreichende Sauerstoffversorgung bei Anämischen*) ermöglichen, kennen zu lernen (Mohr⁵⁹⁸)). Auf solche Hilfskräfte hat Kraus verwiesen: 1) solche, welche die O-Aufnahme betreffen — Hämoglobin und Atmung, 2) solche, welche den Sauerstofftransport besorgen — Zirkulation und 3) solche, welche die größtmögliche Ausnutzung begünstigen, d. h. in den funktionierenden Körperzellen wurzelnde Kräfte.

Wie bereits angeführt wurde, ist das O-Bindungsvermögen des Hämoglobins nicht konstant (Bohr¹⁸³)); Mohr fand an anämischen Hunden und Kälbern, daß bei sinkendem Hb-Gehalt die Sauerstoffkapazität des Hb im allgemeinen größer sei, was nur auf eine höhere, spezifische O-Kapazität einer Hb-Modifikation zurückzuführen sei. Plesch¹⁸⁵) möchte darauf kein allzu-großes Gewicht legen, denn er fand sogar bei starker Verminderung des Hb-Gehaltes auf 5,14 % gegen 14 % der Norm, daß 1 g Hb nur 1 ccm O band gegen 1,34 ccm im Mittel nach Hüfner. Nach Mohr⁵⁹⁹) könnte auch ein modifiziertes Hämoglobin mit erhöhtem Fe₂-Gehalt (Erben¹⁶⁴), perniziöse Anämie) ein erhöhtes O-Bindungsvermögen besitzen, da für die chemische Bindung des O an das Hb in erster Linie das als Katalysator wirkende Eisen in Betracht kommt.

Daneben findet tatsächlich eine erhöhte Ausnutzung des Sauerstoffes in den Geweben statt, indem der O-Gehalt des Venenblutes geringer ist; die Werte des O-Verlustes im Kapillargebiete schwanken bei Anämien zwischen 41,73 % und 86,8 % gegenüber 34 % in der Norm, ohne daß jedoch eine direkte Proportionalität zum Grade der Anämie bestünde (Morawitz und Röhmer⁵⁶⁷)).

Von besonderer Bedeutung ist die Kompensation durch die Zirkulationsänderung; es ist 1) bei Anämischen, wie es eine alte klinische Beobachtung bereits kennen lernen ließ, die Schlagfolge vermehrt, und Kraus zeigte an Tachogrammen auch, daß 2) der Blutstrom bei Anämischen beschleunigt und 3) daß entsprechend einer häufigen klinischen Beobachtung von Vergrößerung der Herzdämpfung das Schlagvolumen vergrößert ist.

Nach Plesch¹⁴¹) würde die normale Umlaufsdauer eines Kreislaufs von 55 Sekunden bis auf 13,5 verkürzt werden. Nach Plesch wäre das Schlagvolumen im Mittel auf fast das 2½fache gegen die Norm auf 142,9 ccm gegen 58,74 ccm normal vergrößert; die Größen schwanken zwischen 110,7 und 195,6 (Fall von Chlorose), dabei steht das Schlagvolumen im umgekehrten Verhältnis zur O-Kapazität des Blutes, so daß man sagen kann, je stärker die Anämie, um so größer das Schlagvolumen.

*) resp. überhaupt Hämoglobinarmen, auch Chlorotischen.

Diese Vergrößerung des Schlagvolumens ist enorm, wenn man berücksichtigt, daß das größte Schlagvolumen bei angestrengtester Arbeit 240 cm^3 beträgt. Auch die Atmungsarbeit ist beim Anämischen erhöht, sie beträgt $26,15 \text{ mkg}$, pro Minute um 11 mkg mehr als beim Gesunden. Plesch berechnet, daß insgesamt vom Anämiker für die Atmungs- und Herzarbeit um $41,90 \text{ mkg}$ pro Minute mehr verbraucht wird als beim Gesunden, was einen Sauerstoffmehrabbedarf von $50,8 \text{ ccm}$ gegenüber den Verhältnissen beim Gesunden bedeutet.

Damit erklärt sich die von Fr. Kraus gefundene Tatsache, daß der Anämische einen größeren Sauerstoffbedarf hat; er verbraucht meist viel mehr, als ihm die respiratorische und zirkulatorische Kompensation seiner Hämoglobinarmut kostet (Plesch).

Es würde sich nun fragen, ob bei dem großen Sauerstoffverbrauch für Herz- und Atmungsarbeit vielleicht doch für die Organtätigkeit ein Minus an Oxydationen entsteht, was bei einem der Norm entsprechenden oder sogar etwas höheren Gaswechsel noch immer möglich wäre. Dafür fehlen aber alle Anhaltspunkte; die N-haltigen Stoffe werden wie in der Norm bis zu ihren Endprodukten verbrannt; nur in einzelnen Fällen vorgeschrittener perniziöser Anämien fanden sich, wie Mohr⁵⁹⁸⁾ anführt, geringere Harnstoffwerte (v. Noorden und Voges⁵⁹⁹⁾), NH_3 -Stickstoff (Voges) oder Leucinkristalle (Müller, Laache, v. Noorden), auch Tyrosin, übrigens Substanzen, die sich bei Störungen finden, die mit O-Mangel nichts zu tun haben. Ähnlich dürfte es sich auch mit der vermehrten Harnsäureausscheidung verhalten, die aus einem pathologisch gesteigerten Zellzerfall resp. gesteigerten physiologischen Vorgängen, wie lebhafte Neubildung und rasche Reifung event. auch Zerfall kernhaltiger Blutelemente, entstanden sein kann. Für die Verminderung der Alkaleszenz des Blutes hat bereits v. Noorden darauf hingewiesen, daß dieselbe nicht von der Hämoglobinarmut als vielmehr von einem die Anämie selbständig begleitenden Protoplasmazerfalle abhängt; es dürften analog auch der toxische Eiweißzerfall von selbständigen Ursachen herkommen, sei es daß es dieselben sind, welche die Anämie bedingen, seien es diese begleitende, womit manche Unterschiede die zwischen sekundären, namentlich posthämorrhagischen Anämien und den sogenannten perniziösen bestehen, zusammenhängen dürften; jedenfalls sind die schweren Organläsionen von anderen durch die Verschlechterung des Blutes verursachten Ernährungsstörungen abzuleiten und nicht vom Sauerstoffmangel (Strauß^{599a)}). Analog findet sich dieser auch bei der Chlorose, welcher aber schwere Organläsionen nicht zukommen; es besteht aber bei dieser auch nur das Hb-Defizit, die sonstige Zusammensetzung des Blutes, sein Eiweißgehalt, ist nicht verändert.

Die posthämorrhagische Anämie. Die einfachste Form von Anämie stellt die infolge Ausströmens einer größeren Menge von Blut aus den Gefäßen vor, bei Verletzungen, Geburten, Arrosion der Gefäßwände usw., die posthämorrhagische Anämie. Es läßt sich nicht sicher zahlenmäßig angeben, wie groß der Blutverlust sein kann, welcher noch überwunden werden kann.

Im allgemeinen wird nach Immermann⁶⁰⁰⁾ ein plötzlicher Blutverlust, welcher die Hälfte der Blutmenge erreicht, als tödlich angesehen. Nach Hayem kann ein Blutverlust, der nicht über $\frac{1}{15}$ des Körpergewichts beträgt, in Heilung übergehen. Hayem, Laache verzeichnen geheilte Fälle mit Reduktion der roten Blutkörperchen auf 11% . Beim Hunde werden Blutverluste, die nicht über $4,33\text{--}5,55 \%$ des Körpergewichts hinausgehen, ertragen (steht im Widerspruch mit einer Blutmenge von $5,4\text{--}5,8 \%$ des Körpergewichts). Selbst bei einem Blutverlust von 60% der Blutmenge behält der Gasaustausch bei völliger Ruhe annähernd normale Grenzen, und 27% der Blutmenge können beim ruhigen Tier die Lebensfunktionen erhalten.

Zweifelloos hängt die Widerstandsfähigkeit, abgesehen von einer Reihe von Faktoren, wie besonders der Beschaffenheit der Herzens und der Gefäße, auch von der Schnelligkeit ab, mit welcher der Blutverlust zustande kommt; es kann daher der Erwachsene bei raschem Verlust von 50 0/0 der gesamten Blutmenge sterben, während ein noch beträchtlicher, aber in Pausen eingetretener Blutverlust noch in Heilung übergehen kann. Der Tod tritt im ersten Falle nicht so sehr infolge des Mangels an O-Trägern ein, als wegen der ungenügenden Füllung des Gefäßsystems. Die mangelhafte Adaptierung des letzteren bedingt wohl die größere Empfindlichkeit älterer Individuen gegenüber schweren Blutverlusten im Vergleich zu jugendlichen; vielleicht beruht darauf auch die im allgemeinen größere Empfindlichkeit der Männer gegenüber der der Frauen. Bekannt ist auch das Aussehen der Leichen, welche beim akuten Verblutungstod eine merkbar geringere Blut- resp. Hb-armut zeigen als bei chronischen, lange bestandenen Anämien. Die erste Folge der Blutung ist Übertritt von Gewebsflüssigkeit in die Blutgefäße, so daß auch bei großen Verlusten rasch Ersatz der Blutflüssigkeit erfolgen kann. Die Hydrämie bleibt aus bei geringer Flüssigkeitsaufnahme (Trockenregime) oder großen Flüssigkeitsverlusten durch Darm und Haut.

Plesch¹⁴¹⁾ fand in einem Falle von Hämatemesis bei Abnahme des Hb auf 0,23 0/0, gegen 0,70 0/0 des Körpergewichts normal, kurz nach dem Anfälle eine Blutmenge von 4,16 0/0, also nur eine geringe Verminderung; nach Dreyer und Ray ist bei mäßigen Blutverlusten in 48 Stunden die ursprüngliche Blutmenge wiederhergestellt (siehe S. 11).

Die Blutverdünnung durch den Übertritt der Gewebsflüssigkeit ist nach Inagaki^{600a)} mit einer Abnahme des Gesamteiweißes und einer Verschiebung der Mengenverhältnisse zwischen Albumin und Globulin verbunden; letzteres nimmt rasch zu, so daß das Gesamteiweiß schon nach einigen Tagen auf seiner ursprünglichen Höhe ist, doch erreicht der Eiweißquotient seinen Anfangswert erst mit der Regeneration der roten Blutkörperchen.

Inagaki vermutet, daß die Zunahme des Globulin in Beziehung steht mit der Abnahme des Färbequotienten und mit der Volumabnahme der roten Blutkörperchen, indem aus ihnen Eiweiß (Globulin?) austritt. Es nimmt nämlich das relative Volumen der roten Blutkörperchen mehr ab als ihre Zahl, und diese nimmt bei der Regeneration zuerst stärker zu als das Volumen. Die Volumsabnahme erfolgt durch Abgabe von Wasser und Trockensubstanz, hauptsächlich eines eisenfreien Eiweißkörpers, der wahrscheinlich mit dem Globulin identisch ist.

Der Abnahme der roten Blutkörperchen folgt bald eine Vermehrung, was bereits die Untersuchungen von Neumann⁶⁰¹⁾, Litten und Orth⁶⁰²⁾ ergeben haben. Dabei können Erythroblasten in der Zirkulation auftreten, resp. auch Fettmark sich in rotes Mark umbilden. Im Verlaufe von einigen Wochen kann selbst nach schweren Blutverlusten vollständige Regeneration, ja selbst Vermehrung der roten Blutkörperchen über den vorherigen Bestand erfolgen. Während der Regeneration besteht sehr häufig eine Differenz zwischen der Zahl der roten Blutkörperchen und dem Hb-Gehalt, indem letzterer zurückbleibt, der Färbeindex erniedrigt ist, während die Zahl der roten Blutkörperchen rascher zunimmt; diese Ab- und Zunahme des Hb-Gehaltes ist nach Inagaki von einer Ab- und Zunahme des Volumens begleitet.

Nach zahlreichen klinischen Untersuchungen (vergl. Bierfreund^{600b)}) hängt die Dauer der Regeneration außer von der Größe des Blutverlustes namentlich vom Alter, auch vom Geschlechte ab.

Bei Personen in den mittleren Lebensjahren erfolgt dieselbe am schnellsten, zwischen 11 und 12,5 Tagen, beim Manne schneller als bei Frauen und ist beträchtlich verlangsamter bei Kindern und alten Leuten. Lyon⁶⁰³) fand bei Aderlaßversuchen (Hund) Steigerungen um 500000 rote Blutkörperchen, ja sogar 800000 pro Tag und auch beim Menschen innerhalb 24 Stunden mehrere Male 400000 bis 500000, einmal sogar 671000.

Wiederholte, wenn auch nicht bedeutende, aber häufige Blutverluste, führen nicht selten zu beträchtlichen Anämien. Allerdings spielen individuelle Eigenschaften hierbei eine große Rolle. Bei sonst gesunden Individuen können wiederholte Blutverluste ohne nennenswerte Schädigung ertragen werden (Fall von Lazarus eines Hämophthisikers, welcher im Zeitraume von 4 Wochen seine totale Blutmenge ohne schwere Schädigung verloren hat; gesunde Hunde (Quincke^{606a})), die in 4—5 Monaten die doppelte berechnete Blutmenge regenerierten), Pferde (in Serungewinnungsanstalten) vertragen wiederholte Aderlässe von $\frac{1}{4}$ der berechneten Blutmenge ohne jede Erscheinung in etwa 4 wöchentlichen Pausen, so daß sie im Laufe einiger Jahre ihr Körpergewicht an Blut verlieren können.

Ganz anders verhalten sich bereits kranke Individuen, namentlich wenn ihre Ernährung ungenügend wird; da entwickeln sich aus geringen, aber wiederholten Blutverlusten mehr oder weniger schwere Anämien (Blutungen bei Magengeschwüren, Cirrhotikern usw.) Die Veränderungen des Blutes sind hierbei Verdünnung des Serums, Verminderung des Trockenrückstandes (Eiweiß), Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen bis unter 1 Million, mit Poikilocyten, Anisocyten, Normo-, auch Megaloblasten, Verminderung des Färbeindex unter 1.

Aber selbst chronische, schwere Blutungsanämien können, wenn die Ursache der Blutung verschwindet, noch ausheilen. (Grawitz, Fall von Ulcus ventriculi mit 400000 roten Blutkörperchen bei einer Blutdicke von 1,025 z. B.) Allerdings erfolgt die Regeneration um so langsamer, je schwerer und je länger die Anämie gedauert hat (z. B. Fall von Laache¹⁴⁵) nach Hämorrhoidalblutungen mit 20 % Hb, der erst in 6 Monaten normal wurde.)

Auch experimentell wurden durch wiederholte oder andauernde Blutentziehungen (Blumenthal und Morawitz³⁹²)) schwere, den menschlichen vergleichbare Anämien erzeugt.

Toxische Anämien. Wie Blutverluste so können wiederholte Vergiftungen schwere Anämien zur Folge haben, wie es die zahlreichen experimentellen Untersuchungen auch erweisen; je nach der Art der Giftwirkung, ob sie sich nur auf die zirkulierenden Blutzellen oder auch auf die hämatopoetischen Organe oder auf beide erstreckt, werden sich Unterschiede ergeben, die aber bisher systematisch noch wenig erhoben sind; zweifellos wird das Blutbild verschieden sein, ob z. B. nur zirkulierende Zellen geschädigt werden, wie es allem Anscheine nach z. B. bei der Toluyldiaminvergiftung der Fall ist, oder ob auch die Erythroblasten, eventuell bereits in ihren Bildungsstätten betroffen worden; der starke Kernzerfall, der z. B. bei Nitrobenzolvergiftung auftritt, dürfte damit zusammenhängen; auch für Verlauf und Dauer solcher Anämien wird ein myelotoxischer Einfluß natürlich bedeutungsvoll sein.

Schneller als nach einem schweren Blutverlust kann die Wiederherstellung bei Vergiftungen erfolgen; Gerhardt erwähnt einen Fall megaloblastischer Anämie durch Nitrobenzolvergiftung, bei dem von 1,8 Mill. roter

Blutkörperchen 50 $\%$, Hb in 9 Tagen sich die Blutkörperchen auf 4 Mill. bei 85 $\%$ Hb vermehrt hatten (vergl. Fall Teeter S. 136).

Nach den Untersuchungen von Blumenthal und Morawitz³⁹²⁾, Itami³⁹³⁾, Ritz³⁸⁴⁾ erfolgt die Regeneration bei experimentellen, toxischen Anämien schneller als bei Aderlaßanämien, und zwar am schnellsten in den ersten Tagen nach dem Aussetzen der Giftapplikation.

Tatsächlich verhält sich auch bei beiden Formen der Anämie das Blut wesentlich verschieden, indem die Aderlaßanämie mit einer Verwässerung, mit Verlusten an Eiweißkörpern, ferner an Hämoglobin verbunden ist, während bei Gifthanämien zunächst nur die Zerstörung der Blutzellen vorliegt, ein Teil des Hb allerdings als Gallenfarbstoff, vielleicht auch als Urobilin zur Ausscheidung kommt, ein Teil, der eisenhaltige Anteil des Hb, im Organismus verbleibt.

Im Mechanismus der Blutgifte dürfte mehr oder weniger auch die Schädigung des Blutes bei den verschiedenen akuten (Staphylokokken- und Streptokokkensepsis, Diphtherie, Typhus, Malaria, Recurrens usw.) und chronischen Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Syphilis usw.) liegen, wobei sich allerdings wesentliche Unterschiede ergeben, z. B. der zellverzehrende Parasitismus bei Malaria, die Schädigung des Knochenmarks durch die Typhusgifte usw.

Einen direkten Beweis für die Blutgiftwirkung geben die Befunde von Hämosiderinablagerung bei postinfektiösen anämischen Zuständen, z. B. nach langdauernder, septischer Erkrankung, Typhus (eig. Beobachtung).

Bei den Darmparasiten haben die letzten Jahre auch wesentliche Belege für vorhandene Giftwirkung neben der blutsaugenden resp. aus dem konsumsualen Leben entstandenen Schädigung gebracht. (S. Bd. I. S. 353.)

Die Schädigung oder gar Zerstörung der Blutbildungsstätten tritt in den Vordergrund bei den Anämien, die infolge konsumptiver Fieber, Eiweißverluste bei chronischen Nieren- und Darmerkrankungen, bei Cachexien, bei Gewebsproliferationen, autochthonen wie metastatischen, im Knochenmark zustande kommen. Je intensiver und rascher die Blutschädigung, um so eher und schwerer ist die Anämie.

Endlich läßt sich nicht leugnen, daß, wenn einmal ein höherer Grad von Anämie erreicht ist, diese durch die Beschaffenheit des Blutes, die Hydrämie, die Eiweiß- und Zellarmut, für sich einen krankhaften Zustand darstellt, der nur zu leicht zum gefürchteten *circulus vitiosus* führt; Müdigkeit und Darniederliegen der physischen Kräfte, Herzklopfen, namentlich die fast nie fehlende geringe Appetenz mit ungenügender Nahrungsaufnahme beeinträchtigen die Ernährung und damit die Tätigkeit des Knochenmarks; dauert dabei die Blutschädigung an, so entstehen für sich tödliche Anämien; darin ist es auch begründet, daß die Kliniker vom Übergang einer „sekundären“ Anämie (z. B. Blutungsanämie) in eine „perniziöse“ sprechen (Sahli). Andererseits darf es auch nicht wundernehmen, wenn dieselbe Ursache nicht immer bei jedem Individuum zur Anämie oder gar vom gleichen Grade führt; Anomalien der blutbereitenden Organe resp. ihrer Tätigkeit, sei es Bildung besonders hinfalliger Blutzellen, oder eine verminderte oder gar fehlende Regenerationsfähigkeit, die Verhältnisse der Ernährung usw. können eine bedeutende Rolle spielen.

Wenn somit eine Anämie einen hohen Grad und eine gewisse Dauer erreicht hat, so stellt dieselbe für sich eine Art Krankheitseinheit dar, die jenem oben erwähnten *circulus vitiosus* zugrunde liegt, und bietet unabhängig von

der Ursache ein schweres Krankheitsbild, welches ganz allgemein auch als perniziöse Anämie bezeichnet wird (Biermer⁶⁰⁴), Grawitz, vergl. Birch-Hirschfeld¹⁶⁴)).

Unter den schweren anämischen Zuständen hat eine Form schon lange die Aufmerksamkeit der Ärzte und Pathologen hervorgerufen; sie zeichnet sich dadurch aus, daß ihre Ursache häufig ganz unbekannt ist. Es ist das die von Biermer als **perniziöse Anämie** beschriebene, schon früher von Andral als essentielle, von Addison als idiopathische Anämie bezeichnete Form. Im Laufe der Jahre wurden mit dem Bestreben, den Krankheitsprozeß möglichst zu charakterisieren, für denselben eine Reihe von Eigenschaften festgelegt; dem progressiven und perniziösen Verlauf hat Cohnheim⁶⁰⁵) das Vorkommen roten Knochenmarks, Quincke⁶⁰⁶) die Hämosiderose der Leber und Milz, Eichhorst⁶⁰⁷) den Mangel einer erklärenden Ursache hinzugefügt; von Quincke stammt auch die Angabe über den Befund zahlreicher Poikilocyten, von Laache¹⁴⁵) über den erhöhten Färbeindex; Hayem hat den Mangel an Blutplättchen und die Verminderung an Fibrin hervorgehoben, und Ehrlich⁶⁰⁸) hat auf die Anwesenheit vieler Makrocyten und auch Megaloblasten aufmerksam gemacht; er sieht in der abnormen, embryonalen Bahnen entsprechenden Regeneration des Blutes das wesentliche Kriterium der Krankheit. Da im Obduktionsbefund jede Organerkrankung fehlt, auf welche die Blutveränderung bezogen werden könnte, so wurde diese Anämie als „essentielle“, „primäre“ den sekundären Anämien gegenübergestellt; über die Abgrenzung dieser Formen wird noch jetzt gestritten; dies ist um so begreiflicher, als die Begriffe, welche die einzelnen Autoren jeweils mit ihren Bezeichnungen verbanden, nicht dieselben sind. So stellt Hunter⁶⁰⁹) Addisons idiopathische Anämie in Gegensatz zur Biermerschen und will unter derselben eine infektiös-hämolytische Anämie durch spezifische Infektion namentlich vom Munde (Glossitis) und vom Magendarmkanal aus verstanden wissen, was der, wenigstens von Pye Smith⁶¹⁰) reproduzierten Beschreibung der Addisonschen Anämie, welche sich im großen mit der Biermers deckt, widerspricht. Groß ist die Literatur darüber, ob die Krankheit an sich eine Einheit bildet, und inwieweit sie von den sogenannten sekundären Anämien abzugrenzen ist. Zweifellos ist der Begriff Biermers der weitgehendere als der Ehrlichs, welcher eine bestimmte histologische Veränderung in den Vordergrund hob und so eine spezifische Krankheit mit einheitlichem Befunde aufstellte: die megaloblastische Entartung des Knochenmarks. Für einzelne Autoren entstand daraus sogar die Vorstellung einer primären, selbständigen Proliferation des Knochenmarks vom Geschwulstcharakter (H. Müller³⁵¹)). Da aber Megaloblasten auch bei posthämorrhagischen Anämien, bei Tumoren, Malaria, Saturnismus (Grawitz) gefunden werden, bei kryptogenetischen perniziösen aber auch fehlen können, jedenfalls aber so selten auftreten, daß man, wie selbst Naegeli zugibt, lange nach ihnen suchen muß, so gibt es auch Autoren, welche in ihnen nur ein Zeichen einer schweren Anämie, mit einer gestörten, atypischen (Helly³⁴⁴)) Regeneration sehen (Engel^{133, 611})).

Grawitz scheidet alle Anämien mit bestimmter Ätiologie als sekundäre ab und reserviert nur die kryptogenetische als perniziöse, obwohl dann jede Anämie eine sekundäre ist; Birch-Hirschfeld¹⁶⁵), Eichhorst⁶⁰⁷), v. Strümpell⁶¹²) legen den Schwerpunkt in den unaufhaltsam und ohne Komplikation zum Tode führenden Verlauf; Lazarus, auch Schaumann, verstehen jene Fälle als perniziöse Anämie, welche dem Biermerschen Krankheitsbilde entsprechen und den von Ehrlich erhobenen Befund aufweisen,

gleichviel ob dabei noch andere Erkrankungen bestehen oder nicht, ob der Verlauf letal ist oder nicht. Naegeli, welcher auch auf diesem Standpunkt steht, hebt besonders noch den erhöhten Färbeindex hervor; allem Anschein nach liegt in demselben auch ein wesentliches Merkmal, geeignet, eine gewisse Einigung zu erzielen. Dabei mag es dahingestellt bleiben, ob er tatsächlich immer einem erhöhten Hb-Gehalt des einzelnen Blutkörperchens entspricht, oder nicht auch durch einen gewissen Farbstoffgehalt des Serums infolge der nicht zählbaren Bröckel von Blutkörperchen (Grawitz), gelegentlich auch durch den Gehalt des Serums an gelöstem Farbstoff (Bilirubin) — zustande kommt, immer ist er ein Zeichen des Zerfalls der Blutkörperchen, der toxischen Schädigung.

Wenn also auch kein Zweifel besteht, daß schwere Anämien zum Teil dieselben Blutveränderungen bieten können (Anisocytose, Megaloblasten), und insofern als verschiedene anämisierende Ursachen zu dieser schweren Anämie führen können, so ist wohl zu bemerken, daß die posthämorrhagischen Anämien, manche Tumoranämien niemals die Eisenpigmentierung der Organe, den erhöhten Färbeindex bieten und daher immer abzutrennen sind. Das gilt besonders auch (Naegeli) für die mit der perniziösen vielfach identifizierte Anämie, die durch Ankylostoma hervorgerufen wird (Anämie der Tunnel-, Bergarbeiter). Bei derselben fehlt die Hämosiderose (Rake⁶¹³), so wie bei allen schweren Anämien, die durch Blutverluste hervorgerufen werden.

Die älteren Autoren erblickten als Ursache die Blutverluste, welche mit der Lebensweise des blutsaugenden Parasiten (Perroncito⁶¹⁴), Grassi⁶¹⁵) erfolgen, oder auch gleichzeitig toxische Einflüsse (Leichtenstern⁶¹⁶); nach Looss^{616a}) ist er kein eigentlicher Blutsauger, dann wären es Nachblutungen infolge eines gerinnungshemmenden Sekretes (Loeb und Smith^{616b}) wie überhaupt neuere Autoren, namentlich seit Verfolgung der Ankylostomiase in den Bergwerken des Ruhrgebietes das Schwergewicht auf irgendeine Giftwirkung legen. Brandenburg⁶¹⁷), der unter ca. 1300 Infizierten nur leichte Anämien, nie unter 75 % Hb fand, ebenso Tenholt⁶¹⁸), Gabby⁶¹⁹), Zinn und Jacoby⁶²⁰) nehmen auch eine Giftwirkung an, und Petri⁶²¹) gewann hämolysierende Lipide aus den Würmern. Gabby und Nadala glauben im menschlichen Serum das Gift durch Hämolysen beim Kaninchen nachgewiesen zu haben (normales menschliches Serum löst die Blutkörperchen des Kaninchens!), und Bohland⁶²²) findet im Eiweißzerfall Folgen eines Giftes. Denkbar wäre es, daß die Folgen eines Zerfalles durch die gleichzeitigen Blutverluste verdeckt werden, indem die Regeneration das Bluteisen verbraucht und so keine Ablagerung stattfindet. Grawitz meint, daß bei der Resorption von Blut durch den Darm Gifte sich bilden, welche deletär auf die roten Blutkörperchen wirken (vgl. basophile Körnelung). Viele Autoren, wie Rosenquist⁶²³), Schaumann⁸⁷), Naegeli, Boykott⁶²⁴), sprechen sich entschieden gegen die Zurechnung dieser Anämie zur perniziösen aus, da sie mit niedrigem Färbeindex (Zappert⁶²⁵)), wie eine posthämorrhagische Anämie, ohne Ablagerung von Eisen, ohne Megalocyten und Megaloblasten mit Eosinophilie im Blute verläuft, wogegen Grawitz sie mit der Anämie durch Helminthen (auch Bothriocephalus) zusammenstellt.

Es besteht kein Zweifel, daß sozusagen der Angelpunkt aller Veränderungen bei der perniziösen Anämie in einer Giftwirkung (vergl. Schaumann⁸⁷)) sowohl auf das zirkulierende Blut (Blutkörperzerfall) als auch auf das Knochenmark (Bildung kleiner, hinfälliger Elemente) liegt, mit welcher auch die atypische Art der Regeneration zusammenhängt.

Für die Organläsionen wurde oben bereits angeführt, daß als ihre Ursache kaum mehr der O-Mangel angeführt werden kann; es ist aber fraglich, ob es eine andere schädigende Eigenschaft des Blutes ist oder die anämisierende Ursache selbst. Das gilt auch für die den mannigfaltigen, nervösen Störungen bei der perniziösen Anämie (Lichtheim^{625a}) und Minnich^{625b})) zugrunde liegenden Läsionen des Rückenmarks, immer um Gefäße angeordneten Degenerationen, meist im Bereich der Hinterstränge und der Hinterseitenstränge (daher

auch Erscheinungen einer kombinierten Systemerkrankung); sie wurden von Nonne^{625c}), Göbel^{625d}) als myelomalacische, von anderen (vergl. Marburg^{625e})) mehr als toxische oder entzündliche aufgefaßt.

Für den **toxogenen Ursprung** der Anämie sprechen außer den charakteristischen Erscheinungen des Blutzerfalls, wie der langbekannten Pigment- und Eisenablagerung in Leber, Milz, Niere und Knochenmark (seit Quincke, v. Laache, Hunter, Stühlen⁶²⁶) usw. konstatiert), auch die Eisenausscheidung durch den Harn, die auf das Doppelte vermehrt ist (Damaskin⁶²⁷). W. Hunter⁶²⁸) fand sogar 32 mg pro Tag statt der normalen 2—5 mg. Auch die Vermehrung des Urobilingehalts im Harn kann noch angeschlossen werden. In den letzten Jahren ist auch Bilirubin im Serum selbst nachgewiesen worden (Syllaba⁶²⁹)), und wurden zeitweilig direkt hämolytische Vorgänge (v. Stejskal^{629a})) beobachtet, endlich steht damit, wie bereits erwähnt, auch der erhöhte Färbeindex im Zusammenhang. Nach den experimentellen Untersuchungen bei Giftnämien erscheint es höchst wahrscheinlich, daß der durch Zerfall freiwerdende Farbstoff, resp. das Eisen wieder zur Neubildung von Hämoglobin dient; daher kommt es nicht zu dem sonst bei der Regeneration nach direkten Blutverlusten so konstant beobachteten Defizit an Hämoglobin.

Damit wäre die Frage berührt, ob der Blutbefund charakteristisch ist.

Auf der Höhe der Erkrankung ist das Blutbild ausgezeichnet durch die starke Verminderung der roten Blutkörperchen, den großen Wassergehalt des Blutes, starke Verminderung der Trockensubstanz desselben auf unter 10⁰/₀, bei hohem Cl-Gehalt, Verarmung an Kalium (Rumpf⁶³⁰) nicht konstant^{630a})). Die Zahl der roten Blutkörperchen beträgt unter 2 Millionen und kann unter 600000, in ganz extremen Fällen auf 138000 (Naegeli) sinken; der Hb-Gehalt von ca. 20⁰/₀ kann sich auf 12, 10, 8⁰/₀ erniedrigen. An den Blutkörperchen fällt die beträchtliche Anisocytose auf, ein Schwanken des Hb-Gehalt vereinzelter roter Blutkörperchen, zahlreiche Mikro-, Makro- und Poikilocyten und eine wechselnde Menge von polychromatischen und basophilen, von kernhaltigen roten Blutkörperchen; unter diesen finden sich, wie bereits erwähnt, manchmal reichlich, oft aber recht spärliche, hämoglobinreiche Megaloblasten, die auch ganz extreme Größe erreichen können (Gigantoblasten). Manche Autoren haben sie in typischen, letal verlaufenden Fällen ganz vermißt (Sternberg) und betonen die Erscheinungen des Blutzerfalles. Die Zahl der weißen Blutkörperchen ist vermindert, 2—4000, oder noch mehr reduziert, dabei können die Neutrophilen ca. 1000 bis 2000 oder gar nur 500 und weniger ausmachen, daher erscheinen die kleinen Lymphocyten vermehrt — relative Lymphocytose (Lazarus, Bloch und Hirschfeld). Der Färbeindex ist immer erhöht; Naegeli sieht im embryonalen Typus der Regeneration, gekennzeichnet durch Megalocyten, hohen Färbeindex, auch Megaloblasten, das Charakteristikum des Blutbildes, wozu er noch den Torpor des Knochenmarkes betont, insofern der Biermerschen Anämie nach seinem Begriffe alle Erscheinungen einer Reizungsmyelocytose, sowohl zahlreiche Erythroblasten oder Leukocyten resp. Myeloblasten fehlen. Damit ist eine Abgrenzung gegen die Tumoranämien (mit Reizungsmyelocytose) und leukämischen Anämien, gegen die Gruppe der sogenannten Leukanämie (s. diese) möglich, so daß nur für die Anämien des Kindesalters, bei denen die Regenerationsvorgänge häufig embryonalen Typus aufweisen, Schwierigkeiten bestehen; der große Milztumor und eine häufig vorhandene Vergrößerung der Leber können zur Abgrenzung dienen.

Auf diese Weise wird eine charakteristische perniziöse Form, wie Pappenheim⁶³¹⁾ sagt, der Biermerschen Anämie geschaffen, die sich aber, wie man betonen muß, mit der klassischen progredienten, kryptogenetischen und perniziösen Anämie deckt, wie sie von der Mehrzahl der Autoren aufgefaßt wird.

Da die Krankheit mit Remissionen, vorübergehenden Besserungen verläuft, so ist es natürlich, daß der Befund kein gleichmäßiger ist, es kann während einer Remission die Zahl der roten Blutkörperchen auf 3—4 Millionen ansteigen; mit dem manchmal reichlichen Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen (Blutkrisen) und gleichzeitiger Vermehrung der roten Blutkörperchen kann auch eine kurzdauernde Leukocytose von 8--15000 beobachtet werden.

Die perniziöse Anämie ist gerade keine seltene Krankheit; nach Lazarus machte dieselbe in der Zeit von 1887—1898 etwa 20^{0,00} sämtlicher innerer Erkrankungen in den Berliner Krankenhäusern aus; eine Zeit lang schien diese Krankheit in der Schweiz häufiger zu sein, doch spielen da lokale Verhältnisse im Besuche mancher Kliniken und Anstalten zweifellos eine Rolle. Die k. k. Wiener Krankenanstalten weisen für die Jahre 1893 bis 1905 161 Todesfälle an perniziöser Anämie aus, von denen 72 auf das allgemeine Krankenhaus mit den Kliniken, 39 auf das Rudolfsplatz und nur 3 auf das Krankenhaus Wieden entfallen.

Der Verlauf der Krankheit kann sich auf Jahre erstrecken, selbst in schwersten, ganz aussichtslosen Zuständen können Remissionen eintreten, ja scheinbare Besserungen.

Trotz solcher vorübergehender Besserung wird die Unheilbarkeit des Leidens von der Mehrzahl der Autoren auch jetzt noch, wie von Biermer, betont, wobei die Heilungen der Bothriocephalusanämie auszuscheiden sind. Auch in seltenen Fällen, wo Puerperium oder Lues als die anämisierende Ursache erschien, wurden Heilungen beobachtet. Aber für die große Mehrzahl der sog. kryptogenetischen Form gilt der Satz, daß trotz langdauernder Remissionen von einer definitiven Heilung nicht gesprochen werden kann. Lazarus, Cabot⁶³²⁾, Naegeli, welche ganz besonders sorgfältige Nachforschungen über das endgültige Schicksal ihrer Kranken angestellt haben, bestätigen dies. Nur Grawitz, welcher aber den Begriff der Biermerschen Anämie viel weiter ausdehnt, hält die Krankheit für heilungsfähig.

Der Obduktionsbefund ist recht einheitlich und typisch wiederkehrend: neben Blässe der allgemeinen Decke ein leicht gelbliches Kolorit, Panniculus adiposus noch vorhanden, das Blut dünnflüssig und licht rot, enorme Anämie der Lunge mit chronischem Ödem in einzelnen Abschnitten; fettige (gebänderte) Degeneration des Myokards, eine eigentümlich braunrote oder rostbraunrote Färbung der Leber, häufig mit feinsten Verfettungen im Zentrum der Acini, leichte Vergrößerung der Milz, mit einer fast ziegelroten Färbung am Durchschnitt, entsprechen dem meist reichlichen Gehalt an Hämosiderin. Die Schleimhaut des Magens ist häufig im Fundus bis gegen den Pylorus zu ganz glatt, dünn und verschieblich und meist gar nicht, selten leicht angedaut. Das Mark der langen Röhrenknochen ist in größerer oder geringerer Ausdehnung rot, sehr weich, reichlich, etwas vorquellend, nicht in allen Knochen gleich.

Von histologischen Befunden interessiert außer der Hämosiderose in Milz und Leber (Peripherie der Acini) die Veränderung des Knochenmarks; in demselben finden sich zahlreiche Erythroblasten, hämoglobinreiche Megalocyten und Megaloblasten, deren Zahl recht wechselnd sein kann (Meyer u. Heineke³⁸⁹⁾, Sternberg). Bemerkenswert ist, daß keine Kongruenz zwischen ihrem Vorkommen im Knochenmark und in der Zirkulation besteht, ja daß fast diametrale Gegensätze herrschen können (vgl. Müller³⁵¹⁾, Geelmuyden⁶³³⁾, Lazarus). Für den Gegensatz, der sich auch zwischen Ausstrichpräparaten und Schnittpräparaten des Knochenmarks nicht selten ergibt, macht Stern-

berg die Annahme, daß es geschädigte Erythroblasten sind, welche infolge der Präparation des Ausstrichs, Quetschung, als Megaloblasten erscheinen, analog den eigentümlichen Zellformen bei der Leukämie. Reichlich finden sich blutkörperchenhaltige Zellen (Sternberg⁶³⁴); die weißen Zellen sind Myelocyten und häufig auch Myeloblasten (E. Meyer und Heineke, Naegeli). Wichtig sind die Befunde mancher Autoren (E. Meyer und Heineke, v. Domarus), von myeloischen bzw. erythropoetischen Bildungen in der Milz, teils Gruppen von Myelocyten und vereinzelt Erythroblasten, wie sie in der Milz nicht so selten gefunden wurden (Dominici), teils auch in ausgesprochenen Herden in der Leber, seltener in den Lymphdrüsen. Dagegen vermißt solche Herde andere Autoren wie Morawitz, Sternberg, Askanazy. Inwieweit solche extramedulläre Blutbildungsherde den Blutbefund beeinflussen, ist noch nicht festgestellt; Naegeli möchte annehmen, daß manche der sog. atypischen Biermerschen Anämien (z. B. Fall Kerschensteiner⁶³⁵) dadurch bedingt werden; er läßt aber auch die Möglichkeit zu, daß es sich um eine andere Form von schwerer Anämie handelt.

Für die Frage der Pathogenese interessieren noch die nicht seltenen Befunde der Atrophie der Magenschleimhaut bisweilen mit entzündlicher Infiltration und zahlreichen Russelschen Körnern (Sternberg⁶³⁴), Marchand⁶³⁶).

Der toxogene Ursprung der perniziösen Anämie wurde bereits hervorgehoben; sehr wichtig hierfür ist der Umstand, daß es eine solche gibt, deren Ätiologie und toxische Pathogenese bekannt ist; das ist der Fall bei der durch den **Bothriocephalus latus** hervorgerufenen schweren Anämie (F. A. Hoffmann⁶³⁸), Reyher^{638a}) die vollständig der klassischen perniziösen Anämie auch im Ehrlichschen Blutbefunde entspricht, wie diese tödlich verläuft, wenn der Bandwurm nicht entfernt wird. Dieser Zusammenhang wurde dann vielfach bestätigt. Daran schlossen sich Untersuchungen über die Natur des hämolysischen Agens. Schaumann und Tallqvist⁶³⁷) fanden Wurmextrakte wirksam und einen Lipoidstoff, der im Alkoholätherauszug des Bandwurms durch Acetonlöslichkeit gewonnen wurde, als die hämolysierende Substanz, indem sich sowohl im Tierversuche als im Eigenversuch eine große Übereinstimmung mit der menschlichen Erkrankung ergab, da außer der Anämie sowohl die charakteristische Erhöhung des Färbeindex vorhanden war, als auch bei der Sektion der Tiere sich eine deutliche Hämosiderose der Leber und der Milz ohne sporadischen Milztumor, zellreiches Knochenmark, fettige Degeneration, speziell des Herzmuskels, fanden. Die Feststellung, daß der *Bothriocephalus* die Ursache der schweren Anämie bzw. eine „bekannte“ Ursache, ist gewiß gar kein Grund, die *Bothriocephalus*anämie von der perniziösen „kryptogenetischen“ Anämie abzutrennen; im Gegenteil, diese Ätiologie legt es nur nahe, auch in einer toxischen hämolysierenden, das erythroblastische System schädigenden Substanz die Ursache zu suchen (vergl. Marchand, Bd. I. S. 353).

Es ist auch kein Gegenargument, daß durchaus nicht immer mit dem *Bothriocephalus* auch die Anämie verbunden ist, da in den Gegenden, wo der breite Bandwurm häufig vorkommt, schwere Anämien nur in einem geringeren Prozentsatze erscheinen. Zur Erklärung nahm man an, daß es nur in den Fällen zur perniziösen Anämie komme, bei denen Resorption von Substanzen des Parasiten (abgestorbene Proglottiden) stattfindet. Daß eine Resorption von Wurmbestandteilen statthat, ergibt der Nachweis von Präzipitinen im Blutserum von *Bothriocephalus*kranken (Isaak und von den Velden⁶³⁹); solche fehlen bei anderen Cestoden (*Taenia solium* und *saginata*). Für die Aufnahme toxischer Substanzen sprechen auch die Temperatursteigerungen bei *Bothriocephalus*anämien, ferner die von manchen Autoren, zunächst von Schapiro⁶⁴⁰), dann von Eichwald beobachteten schweren Erscheinungen, Fieber von 40,5 °C

und typhöse Zustände bei Abtreibung und nicht sofortiger Entleerung des Bandwurms. Eine gewisse Giftempfindlichkeit dürfte voraussetzen sein, wie eine solche familiär (Schaumann⁸⁷⁾) bereits beobachtet worden ist, und umgekehrt läßt sich auch die Annahme einer individuellen event. auch rasse-eigentümlichen Unempfindlichkeit gegen das hämolysierende Gift nicht ablehnen, besonders wenn man erwägt, daß solche Verhältnisse bei vielen Infektionen vorkommen. Das *Balantidium coli* wurde lange als Erreger einer ulzerösen Darmerkrankung abgelehnt, weil es sich auch ohne Krankheit fand; und doch verursacht es schwere, tödlich verlaufende Geschwürprozesse im Dickdarm. Auch der Einwand, daß zahlreiche Fälle von Bothriocephalusanämie trotz Abtreibung des Bandwurms letal verlaufen, kann nicht als beweisendes Gegenargument betrachtet werden, da nicht zu vergessen ist, daß die Anämie schon so weit vorgeschritten sein kann, daß eine reichliche Giftresorption infolge Tod des Parasiten bei der Abtreibung tödlich wirken kann (vielleicht ist so der Todesfall Neubeckers⁶⁴¹), „Bothriocephalusanämie ohne Bothriocephalus“, zu deuten); auch kann eine solche individuelle Schwäche der blutbereitenden Organe bestanden haben, wie sie wiederholt auch bei perniziöser Anämie unbekannter Ätiologie beobachtet worden ist. Nicht mit Unrecht verweist Neußer⁶⁴² bei dem von Müller⁶⁴³) publizierten Fall einer Bothriocephalusanämie mit tödlichem Ausgang trotz Abtreibung des Bandwurms auf den Befund einer außerordentlichen Enge der Aorta bei kleinem Uterus und auf die überhaupt im Wachstum zurückgebliebene Persönlichkeit der Kranken als Ausdruck einer derartigen Konstitutionsanomalie. Bei der großen Übereinstimmung des klinischen und hämatologischen Bildes ist Runeberg⁶⁴⁴), Schapiro, Schaumann, Tallqvist, Naegeli zuzustimmen, daß der Bothriocephalus als eine, gleichzeitig einzig bekannte, sichere Ursache der perniziösen Anämie zu betrachten ist; von dem prinzipiellen, aber doch schematischen Standpunkt ausgehend, eine ätiologisch bekannte perniziöse Anämie von dieser abzutrennen, bezeichnet Grawitz die Bothriocephalusanämie als ein „Vorbild“ der perniziösen Anämie, womit allerdings die wesentliche Übereinstimmung auch zum Ausdruck gebracht wird. Es werden allerdings noch Motive angeführt, welche die Trennung der beiden Anämien rechtfertigen sollen; so kann die Anämie nach Entfernung des Wurmes noch fortauern, die Bothriocephalusanämie wird durch Arsen günstig beeinflußt, die perniziöse Anämie nicht. Schmidt⁶⁴⁵) und Bloch finden es sogar als eine mißliche Sache, jedesmals Bothriocephalusanämie im Verhältnis von Ursache und Wirkung zu betrachten.

Auch andere Darmparasiten werden in der Ätiologie der perniziösen Anämie angeführt; außer *Ankylostoma*, *Taenia solium* (Dirksen⁶⁴⁶)), *Taenia saginata* (Naegeli), ferner *Trichocephalus dispar* (H. Schmidt, Kahane⁶⁴⁷), Sandler⁶⁴⁸)) und auch *Ascaris* (Demme⁶⁴⁹)).

Einen großen Umfang in der Erörterung der Ätiologie der kryptogenetischen perniziösen Anämie nimmt die Bedeutung von Läsionen des Magendarmkanals ein. Fenwick⁶⁵⁰) dürfte der erste gewesen sein, der 1877 auf die Atrophie der Magenschleimhaut und ihrer Drüsen aufmerksam gemacht hat. Quincke, Nothnagel⁶⁵¹) nehmen dieselbe problematisch in einzelnen ihrer Fälle als den Ausgangspunkt der Anämie an. Tatsächlich stellt die Atrophie der Magenschleimhaut einen häufigen Befund vor, findet sich aber auch bei Bothriocephalus-Anämie; und wenn auch bei Achylien anämische Zustände vorkommen, so läßt sich doch, da es Achylien auch bei anderen Anämien gibt, und angesichts der wiederholt konstatierten Tatsache,

daß an perniziöser Anämie Erkrankte nicht schwer im Stoffwechsel-Gleichgewicht zu halten sind (Neußer, Bloch), daß leicht Eiweißansatz zu erzielen ist (v. Noorden, Tallqvist, Strauß^{599a}), ein ursächlicher Zusammenhang ausschließen. Schumann fand in einer nicht geringen Zahl von Fällen, daß nach Abtreibung des Bothriocephalus die Achylie noch persistierte. Faber und Bloch⁶⁵³) analogisieren das Magenleiden der Rückenmarkserkrankung.

Hunter⁶⁰⁹) nahm, wie erwähnt, eine Infektion vom Magendarmkanal aus an; doch sind die von ihm herangezogenen Mundaffektionen selten; Grawitz vertritt namentlich auf Grund der darnach eingerichteten Therapie die Hypothese von einer endogenen Autointoxikation, hält den Ausfall der Salzsäureproduktion für wichtig, indem toxische Produkte nicht zerstört werden; es gelang aber nicht, abnorme Zersetzungen, Gifte, weder in Fäces (Bloch⁶⁵²)) noch Harn (Strauß) nachzuweisen. Tallqvist²¹³) gelang es, aus der Magen- und Darmschleimhaut hämolytisch wirkende Lipode zu gewinnen, gemeinsam mit Faust auch aus Magenkarzinomen (bei denen sich manchmal schwere, von der perniziösen Anämie kaum zu differenzierende Anämien finden) recht wirksame, gegen proteolytische Fermente resistente, hämolytische Lecithide darzustellen; von Grafe und Römer⁶⁵⁵) wurden hämolytische Lipode im Magensaft bei Magenkarzinom nachgewiesen. Es ist demnach möglich, daß die kleinen Magenkarzinome, welche in einigen Fällen angetroffen wurden (v. Noorden, Israel, Bloch), und die ob ihrer Kleinheit übereinstimmend als zufällige Befunde betrachtet werden (Noorden, Bloch, Lubarsch), vielleicht doch in einer Beziehung stehen; für größere Magenkarzinome wird ein derartiger Zusammenhang wohl in Betracht genommen. Berger und Iwaho Tsuchiya⁶⁵⁴) haben auch aus der Magen- und Darmschleimhaut bei perniziöser Anämie Toxolecithide dargestellt.

Seit unsere Kenntnisse über den Mechanismus der Blutgifte (vgl. diese) tiefere geworden sind, hat man auch versucht, eine in diesen Mechanismus eingreifende Therapie zu inauguriert. Nachdem Morgenroth und Reicher⁶⁵⁶) im Tierversuche beobachtet haben, daß Verabreichung von Cholesterin eine durch Cobragift hervorgerufene Anämie bessern und heilen könne, tatsächlich eine Anreicherung von Cholesterin im Serum möglich ist, empfahl und versuchte Reicher⁶⁵⁷) bei perniziöser Anämie diese Behandlung (Cholesterin 3⁰/₁₀-Lösung in Olivenöl) zum Teil mit gutem Erfolge. Nebenbei sei erwähnt, daß eine Verminderung der Serumlipode bei der perniziösen Anämie nachgewiesen ist.

Als weitere ätiologische Faktoren werden von verschiedenen Autoren Schwangerschaft und Puerperium (bereits von Biermer, vorher schon von Gusserow⁶⁵⁸), Hayem) von Sandberg, Caruso⁶⁵⁹) Naegeli, ferner Syphilis (Müller, Naegeli), Malaria (Zeri⁶⁶⁰)), auch septische Prozesse und Karzinom (Engel⁶⁶¹)), dann chronische Vergiftungen wie durch CO bei Büglerinnen (bei Kobert²¹⁵)), Blei (Hamel, Wolf) angenommen. Dauernde Heilung der Anämie nach Heilung der Krankheit sichert nach Naegeli in solchen Fällen die Ätiologie.

In Tierversuchen wurde mehrmals durch bakterielle Infektion eine schwere, der perniziösen ähnliche Anämie hervorgerufen, von Avellani⁶⁶³) mit einem bei perniziöser Anämie gewonnenen Stamm von *M. tetragenes*, von Charleton⁶⁶⁴) durch intravenöse Injektion von Colikulturen.

Dagegen bezweifeln andere diese Ätiologie und halten überhaupt die Abgrenzung von sogenannten sekundären Anämien für schwierig (Bloch),

oder halten doch andere ursächliche Momente dabei für wirksam, wie z. B. Grawitz bezüglich der Schwangerschaft.

Manche Autoren, so namentlich Bloch, schreiben eine entscheidende Rolle einer individuellen Schwäche, einer Disposition der Zellen zu, wogegen die ätiologischen Momente nur auslösende Ursachen sind; dabei beruht die Schwäche nicht darin, daß nicht die genügende Zahl von Zellen, sondern daß minderwertige Zellen gebildet werden, die dem Giftreiz leichter erliegen, also auf einer primären asthenischen Beschaffenheit des Knochenmarks; auch Grawitz spricht von der andauernden Empfindlichkeit der Blutbildung als *locus minoris resistentiae*, und wie lange es dauert, bis die anormale Richtung der Blutbildung zum Schwinden gebracht sei. Es läßt sich nicht leugnen, daß diese Annahme angesichts der bereits angeführten und ausgesprochenen Bedeutung der Disposition bei der Bothriocephalus-Anämie viel Wahrscheinlichkeit für sich hat. Diese Konzeption kommt in extremer Weise zum Ausdruck bei K. Ziegler, welcher Atrophie des Knochenmarks als Grundlage der perniziösen Anämie bezeichnet, während sonst dieser Zustand der zu besprechenden aplastischen Form zugewiesen wird.

Bei den schweren Anämien lag es nahe, im künstlichen Ersatze des Blutes durch Transfusion eine aussichtsvolle Therapie zu finden, besonders da die Untersuchungen von Panum⁶⁷⁵⁾, Ponfick⁶⁷⁶⁾ und Landois, in neuester Zeit von Schultz⁶⁷⁷⁾ festgestellt hatten, daß artgleiches Blut das ursprüngliche Blut ersetzen kann. Tatsächlich haben Quincke, Laache, Ziemßen, Ewald⁶⁷⁸⁾, in neuester Zeit Morawitz⁶⁷⁹⁾ von Transfusionen in schweren Fällen, die jeder Therapie trotzen, noch gute Erfolge gesehen; wiederholt wurden jedoch schwere, lebensgefährliche Erscheinungen infolge Auflösung von Blutkörperchen (durch Isolysine) beobachtet, mit Hämoglobinurie, Ohnmacht, Dyspnoe, so daß von dieser Therapie abgeraten wird (Naegeli, Grawitz); nun könnte allerdings zur Vermeidung solcher Zufälle vorher auf Isolysine geprüft werden (Schultz⁶⁷⁷⁾). Morawitz hatte aber beobachtet, daß nicht so sehr die Menge des transfundierten Blutes wirksam sein müsse, denn sie sei zu klein (200 cm^3), sondern daß dabei eine Reizwirkung auf das Knochenmark zustandekomme; denn er hatte auch mit kleineren Blutmengen ($50\text{--}100\text{ cm}^3$) gute Erfolge gesehen. Weber⁴²⁸⁾ ist dem nachgegangen und hat mehrmalige Transfusion von nur 5 cm^3 noch mit Erfolg versucht. Er beobachtete aber auch hierbei einmal (nach einer dritten Transfusion) schwere Erscheinungen und vermutet primäre Giftigkeit manchen Blutes; es konnten aber auch die vorausgegangenen Injektionen sensibilisierend gewirkt haben.

Während in der überaus größten Mehrzahl von Anämien die reaktiven Vorgänge der Neubildung von Erythrocyten mit denen der Verminderung resp. des Zerfalles einhergehen (reaktive Anämie), kommt es in seltenen Fällen auch vor, daß Regenerationsvorgänge, Erythroblasten, fehlen, und das Blutbild nur Verminderung der roten Blutkörperchen und des Hb-Gehaltes bei normaler Größe der roten Blutkörperchen, ohne Erhöhung des Färbeindex, vollständigen Mangel von kernhaltigen roten Blutkörperchen und bedeutende Verminderung der Leukocyten erkennen läßt, — es ist dies Ehrlichs aplastische Anämie, Hayems Anémie par anhématopoëse, die von Pappenheim als asthenische, auch aregeneratorische Anämie bezeichnete Form. In der Leiche ist das Vorhandensein von Fettmark in den langen Röhrenknochen, atrophisches Mark in den Rippen (Hirschfeld, Engel⁴¹¹⁾) charakteristisch. Diese Anämie hat begreiflicherweise keine bestimmte Ätiologie, findet sich auch nach Blutungen

(Ehrlich, Hirschfeld, Blumenthal) wie bei Bothriocephalus und perniziöser Anämie; es kann daher auch Hämosiderose der Milz und Leber vorhanden sein, denn sie ist nur durch die mangelnde Regeneration gekennzeichnet, stellt nur die aregeneratorische Abart (Pappenheim) eventuell jeder Anämie dar. (Vergl. Steinhaus und Stordeur⁴¹²)).

Bemerkenswert ist, daß Blumenthal und Morawitz³⁹²) auch bei Hunden und Kaninchen, und zwar bei älteren Tieren, nach wiederholten Blutentziehungen Knochenmarksveränderungen fanden, die an manche Befunde bei aplastischer Anämie erinnern; die Befunde bestanden im Schwunde der Erythroblasten und Granulocyten mit Zunahme lymphoider Zellen und Fehlen irgendwelcher extramedullärer Blutbildungsherde.

An diesen Versuchen erscheinen auch die erheblichen, individuellen Differenzen der Markveränderungen, die bei einzelnen und zwar älteren Tieren bis zur Erschöpfung der Regeneration führten. Dazu wäre allerdings zu bemerken, daß sich hier ein zweites Moment einschleibt, nicht daß die regeneratorische Fähigkeit fehlte (passive Myelopathie), sondern ursprünglich vorhanden, kam es bei einzelnen Individuen zur Insuffizienz des Markes; so kommt es auch vor, daß schwere Schädigungen des Knochenmarks durch dieselbe gleichzeitig anämisierende Ursache, so daß die regeneratorischen Vorgänge durch die intensive Giftwirkung nicht zustande kommen, auch diese Form der Anämie verursachen können; Hirschfeld⁶⁶⁵) konnte durch Injektion von Typhustoxin Atrophie des Knochenmarks mit schwerer Anämie erzeugen; solche schwere septische Infektionstoxikosen, bei denen das myeloide, das erythroblastische und das Granulocytensystem schwer geschädigt sind (z. B. Fall Türk⁶⁶⁶) und seine Regeneration ausbleibt, und ähnliche Prozesse (Herz⁶⁶⁷) werden auch der aplastischen Anämie zugerechnet, was insofern wichtig ist, als in derartigen Fällen auch eine Wucherung unreifer, mononukleärer Markzellen (Myeloblasten), wie in Morawitz' und Rehns⁶⁶⁸) Versuchen, oder eine lymphoide Reizungsmyelocytose nach Pappenheim stattfinden kann; es ist der Grad der Giftwirkung, der solche Formen von Anämie der aplastischen analog erscheinen läßt. Diese steht eher den marastischen, seni!-marastischen Insuffizienzen des Knochenmarks nahe und könnte eher wie ein Marasmus praecox des Knochenmarks betrachtet werden, während jene toxische und myelopathische Anämie zu den atypischen Anämien der Gruppe Leukanämie (siehe diese) hinüberleitet.

Erschöpfung der erythroblastischen Tätigkeit findet sich bei einer Gruppe atypischer Anämien, bei welchen die Knochenmarksveränderungen im Vordergrund stehen und allem Anscheine nach auch Endausgänge von Knochenmarkserkrankungen vorstellen, die sog. osteosklerotische Anämie (Askanazy³³⁰), Aßmann³⁹⁷)), nur sind die primären Erkrankungen nicht einheitlich, in der Mehrzahl leukämischer Natur (Baumgarten, E. Schwarz⁶⁶⁹), v. Jaksch⁶⁷⁰), Nauwerck und Moritz⁶⁷¹) u. a. vgl. Sternberg, D. Handb.) und in der Minderzahl unbekannte Anämien (Askanazy, Aßmann); hier finden sich auch im Knochenmark noch immer Reste seiner schwindenden Tätigkeit und extramedulläre Blutbildungsherde.

Das Blutbild der aplastischen Anämie kann endlich noch dadurch vorgetäuscht werden, daß der Anämie mit Verminderung der Leukocyten und einer relativen, vielleicht auch absoluten Lymphocytose eine aleukämische, lymphatische Proliferation des Knochenmarks (Pseudoleucaemia myelogenes) zugrunde liegt (Senator⁶⁷²), Rubinstein⁶⁷³)). Es ist Vaquez und Aubertin⁶⁷⁴) vollständig zuzustimmen, wenn sie für die aplastische Anämie die totale Insuffizienz des Knochenmarks betonen und davon jene Zustände trennen, bei denen durch Gewebsproliferationen in demselben die erythroblastische Tätigkeit aufgehoben wird; in einer späteren Publikation zählt Aubertin^{675a}) zur Anaemie par anhématopoèse auch die durch verschiedene Gewebsproliferationen (Leukämie, Tumoren) entstandene Erdrückung des erythroblastischen Gewebes.

c) Verhalten der weißen Blutkörperchen bei Anämien.

Die weißen Blutkörperchen verhalten sich bei Anämien (Oligocythämie) je nach der Ursache der Anämie verschieden. Im allgemeinen sind sie wenig von der Norm abweichend. Bei den posthämorrhagischen Anämien erscheinen dieselben bald nach dem Blutverluste durch einige Tage vermehrt (v. Limbeck), ja nach mehreren Tagen erst normal (Rieder⁶⁸⁰), bei einem Hunde, nach 12 Tagen). Die ältere Anschauung von einer Retention der weißen Blutkörperchen bei der Blutung selbst infolge ihrer Klebrigkeit gegenüber den roten ist demnach hinfällig. Sowohl Einströmung von vermehrter Lymph- und Gewebsflüssigkeit mit ihren Zellen, als auch die sich rasch anschließenden Regenerationsvorgänge sind für die Vermehrung in Anspruch zu ziehen. Denn wie die roten Blutkörperchen sich rasch regenerieren, so ist dies wohl auch bei den weißen der Fall, und eine vorübergehende Vermehrung, ähnlich der posthämorrhagisch beobachteten Polyglobulie, ist möglich.

Die verschiedenen Ursachen der sekundären Anämien können die weißen Blutkörperchen wesentlich beeinflussen, wie bei den Anämien im Verlauf von Infektionskrankheiten, Malaria (Zeri⁶⁶⁰), chronischen septischen Infektionen, chronischer Lungentuberkulose, Syphilis, wo sich ein ganz wechselndes Verhalten findet. Bei Chlorose und einfachen Anämien erscheinen dieselben, wie erwähnt, nach keiner Richtung verändert. Anders ist es bei der Anämie durch hämolytische Gifte, bei der perniziösen Anämie und bei den Geschwulst-anämien. Bei den hämolytischen Giften (Toluylendiamin, Pyrodin) erscheint ihre Zahl zunächst im Verhältnis zu der der roten Blutkörperchen beträchtlich vermehrt. Diese scheinbare Vermehrung kann aber auch eine absolute sein und hängt zweifellos von der Natur des hämolytischen Giftes ab, ob dasselbe gleichzeitig auf das Knochenmark einwirkt und dabei das leukoblastische System beeinflusst, auch von individuellen Verhältnissen, namentlich Alter und Reaktionsfähigkeit. Bei der perniziösen Anämie erscheint gewöhnlich mit der Zahl der roten Blutkörperchen die der weißen und zwar der Leukocyten auch vermindert, so daß eine relative Vermehrung der Lymphocyten besteht, entsprechend der in der Läsion des Erythrocytenapparates zum Ausdruck kommenden Schädigung des Knochenmarks (Atrophie nach K. Ziegler); bei malignen Tumoren kann die Anämie mit Leukocytose gepaart sein (vgl. diese).

Nun gibt es aber Fälle von schweren Anämien, bei welchen die Lymphocytose einen sehr beträchtlichen Grad erreicht und zu einer absoluten wird, indem bei normaler Zahl der weißen Blutkörperchen diese größtenteils den Lymphocyten angehören. Für solche Fälle ist es sehr wahrscheinlich, daß das aleukämische oder das Vorstadium einer lymphatischen Leukämie, eine Pseudoleukämie vorliegt. Dabei ist gewöhnlich nur die Zahl der roten Blutkörperchen beträchtlich vermindert, schwere morphologische Veränderungen fehlen, auch kernhaltige Blutkörperchen sind nur spärlich (Litten⁶⁸¹), Fälle mit 1700000 roter Blutkörperchen, 15% Hämoglobin, einzelnen Erythroblasten, Polychromasie, weiße 104000, davon bei 90% Lymphocyten (Meier und Heineke³⁸⁹, Levy^{681a}). Die Verdrängung des Knochenmarkgewebes durch lymphatische Wucherungen bei Fehlen vikariierender, regenerativer Vorgänge erklären solche Fälle zur Genüge. Etwas anders verhalten sich jene Fälle von malignen, multiplen Knochentumoren, namentlich multipler Karzinose des Skeletts, bei welchen das Blutbild einerseits durch die Verminderung der roten Blutkörperchen, durch Anisocytose, Poikilo-

cytose, zahlreiche Erythroblasten und auch Megaloblasten, selbst Siderose der Organe (Frese⁶⁸²)) vollständig dem einer perniziösen Anämie entspricht, andererseits durch die Vermehrung der weißen Blutkörperchen, manchmal nur der polymorphkernigen, aber auch von Myelocyten (Epstein⁶⁸³)), ja großen Mononukleären ohne Granulation (Braun^{684a}), Israel, Leyden⁶⁸⁴)) den leukämischen Veränderungen sehr nahe steht, und sich sozusagen eine Kombination des perniziös-anämischen und leukämischen Blutbildes ergibt. Auch hier dürften wohl regeneratorsche Reizzustände des durch die Karzinomwucherung räumlich eingeschränkten Knochenmarkes die Ursache sein.

Eine besondere Stellung nehmen nun jene Formen schwerer Anämie ein, bei welchen die weißen Blutkörperchen in ähnlicher Weise vermehrt, häufig genug auch qualitativ so verändert sind, daß das Blutbild dadurch Ähnlichkeit, ja völlige Übereinstimmung mit dem bei manchen (myeloiden) Leukämien gewinnt, die sogenannte **Leukanämie**, ein von Leube⁶⁸⁵) aufgestelltes Krankheitsbild einer schweren, vielleicht auf infektiösen Ursachen beruhenden Erkrankung. Von zahlreichen Autoren sind derartige Fälle publiziert, sehr häufig unter Hervorhebung des einen oder anderen Symptoms, bald als perniziöse Anämie (z. B. Gumprecht⁶⁸⁶)), bald, und zwar am häufigsten, als akute Leukämie.

Nun ist kein Zweifel, daß unter diesen Fällen sich eine Gruppe myeloider Leukämien findet; diese sind ausgezeichnet durch das Vorkommen eosinophiler Zellen, welche bei den anderen Fällen von Leukanämie fehlen (Mosse⁶⁸⁷)); es sind dies Leukämien, bei welchen es aus irgendeinem Grunde, durch schwere Blutungen, oder hämorrhagische Diathese, beim Übergang einer chronischen in akute Leukämie (van der Wey⁶⁸⁸)), zu schwerer Anämie mit dem Bilde einer perniziösen gekommen ist. Auch von einem Übergang perniziöser Anämie in Leukämie wird in solchen Fällen gesprochen. Ein einwandfreier derartiger Fall existiert jedoch nach Pappenheim⁶⁸⁹) nicht, sondern es handelt sich nach diesem Autor entweder um Leukämie mit myelophthisisch-pseudoperniziösem Vorstadium oder um vorzeitige Manifestation hämolytischer Wirkungen vor der eigentlichen leukämischen Erkrankung. Es geht daraus bereits hervor, daß die überwiegende Mehrzahl der Autoren eine Leukanämie als solche ablehnen, von einer Symptomengruppe sprechen, die gewöhnlich auf leukämischer Basis steht. So unterscheidet denn auch Carducci⁶⁹⁰) in Anlehnung an Banti⁶⁹¹) unter Leukanämie Fälle mit lymphadenoider Umwandlung des Knochenmarks, der Milz und Lymphdrüsen, Fälle mit markartiger Umwandlung des Knochenmarks, zu Lebzeiten Überwiegen von Myelocyten (Fälle Parkes Weber⁶⁹²) und Mattiolo⁶⁹³)), Fälle mit Eingeweidetuberkulose, schwerer Anämie, markartiger Umwandlung der Milz. Naegeli findet unter Ausscheidung der echten Leukämien das Wichtige solcher Erkrankungen in der Anämie, wobei ein biologisches Symptom, die Blutbildung, als das Besondere der neuen Krankheit hervorgehoben worden ist. Die myeloide Umwandlung der Organe, welche in derartigen Fällen von Leukanämie die Zuweisung zur Leukämie motivierte, ist kein Beweisgrund mehr, denn seit der Kenntnis, daß sich auch bei perniziösen Anämien myeloide Umwandlung in der Milz auch Leber und Lymphdrüsen findet, erscheint sie ebenfalls nur als eine Anpassungsreaktion des Organismus an eine eingetretene Schädigung des Blutes. Denn es ist auch nicht abzulehnen, daß es nicht derartige Agentien, infektiöser oder toxischer Natur gäbe, welche hämolytisch wirken und das gesamte im Knochenmark vereinte erythroblastische

und leukoblastische Gewebe einerseits schädigen, aber auch zu reaktiven Bildungen veranlassen (Pappenheim), wohin auch die myeloiden Umwandlungen in Milz und Lymphdrüsen gehören. Wichtig ist, daß unfertige Elemente in die Zirkulation gelangen können, Erythroblasten, auch Megaloblasten und namentlich große mononukleare Zellen, die ungranulierten Vorstufen der Myelocyten, wie Hitschmann und Lehndorff⁶⁹⁴⁾ (1903) es bereits entwickelten: „daß ein- und dasselbe schädliche Agens die zellbildende Funktion der blutbereitenden Organe derart hemmt, daß von beiden Systemen Typen unreifer Zellen, Megaloblasten und sogenannte große Lymphocyten (jetzt Myeloblasten), gebildet werden“. Wie noch bei der Pathologie der weißen Blutkörperchen zu besprechen sein wird, bildet auch hier die strittige Auffassung dieser Zellen, ob dem Granulocytensystem oder dem lymphatischen System angehörig, eine ganz wesentliche Schwierigkeit in der Beurteilung der einzelnen Fälle (Hirschfeld⁶⁶⁵⁾); der extremste Standpunkt führt dann dahin, in der Zerstörung des Granulocytensystems eine Ursache für lymphatische Wucherungen, und auf diese Weise auch eine teilweise Ätiologie für Leukämie zu finden. Andererseits finden sich Fälle, welche förmlich einem Experimente entsprechen, wie z. B. die Nitrobenzolvergiftungen; bei einer protrahierten Nitrobenzolvergiftung (Ehlich und Lindenthal⁶⁵⁾) entwickelte sich im Laufe von Tagen eine schwere Anämie mit 1600000 roter Blutkörperchen, einer enormen Menge von Erythroblasten, mit größter Mannigfaltigkeit der Kernformen (Verhältnis der kernhaltigen zu kernlosen 1:56), mit allen Veränderungen der Hämolyse an den roten Blutkörperchen und andererseits eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen auf 61500, mit großen einkernigen und zahlreichen neutrophilen Leukocyten; hier ist die toxische Hämolyse und Schädigung auch der neugebildeten Erythroblasten mit konsekutiver, enorm gesteigerter Erythropoese und Leukopoese deutlich erkennbar. Zumeist scheinen es infektiöse Prozesse zu sein, namentlich von Erkrankungen der Mundhöhle ausgehend, (Diphtherie (Bingel und Belke⁶⁹³⁾, Teeter⁶⁹⁶⁾, [akute infektiöse Erkrankung bei einem 6jährigen Kinde]), zumindest aber meist fieberhafte Erkrankungen, häufig bei jugendlichen Individuen, in deren Verlauf sich ein leukanämisches Blutbild entwickelt.

Zieht man dazu noch die in neuerer Zeit bekannt gewordenen Tatsachen von der Häufigkeit nicht unbeträchtlicher Myelocytosen bei verschiedenen Infektionskrankheiten (z. B. Diphtherie 10 % nach Engel) und Infektionen, woraus leukämoide Blutbefunde (Morawitz⁶⁶⁶⁾) ja auch akuter Leukämien (Herz) resultieren, so wird man versucht, eine förmliche Stufenleiter derartiger Krankheitsprozesse zusammenzustellen; gemeinsam ist der Befund einer schweren Anämie bezüglich der roten Blutkörperchen, an den weißen aber entwickelt sich teils Leukopenie (Hynek⁶⁹⁸⁾) mit Verschwinden der Granulocyten, also ein förmlicher Torpor des Knochenmarks, teils aber Leukocytosen (Leube, Arneth⁶⁹⁹⁾, Gumprecht), mit Myelocytosen (Masing⁷⁰⁰⁾, Morawitz), namentlich häufig auch mit Myeloblasten (Drysdale⁷⁰¹⁾, Inada⁷⁰²⁾, Hitschmann und Lehndorff, Bingel und Belke, Carducci⁶⁹⁰⁾ u. a.), wobei es selbst zu myeloiden Umwandlungen in den Organen, Milz, Leber, Lymphdrüsen kommen kann, so daß das Bild einer akuten myeloiden Leukämie resultiert. Wie bei der Besprechung der letzteren noch angeführt werden wird, erscheint es durchaus nicht ausgeschlossen, daß diese Gruppe von Erkrankungen in Zukunft von der echten Leukämie abzutrennen wäre.

Es erscheint dann auch bei dem sonst übereinstimmend so deletären Verlauf der Leukämien nicht auffallend, daß gerade in dieser Gruppe sog. akuter Leukämien, resp. Leukanämien, auch Heilungen beobachtet worden sind, wie die Fälle von Morawitz, Fall Teeter; im Falle Teeter war nach 9 Tagen die Anzahl der roten Blutkörperchen von 1530000 auf 5335000 angestiegen, die weißen von 132800 auf 14400 gesunken, die 20000 im cm^3 kernhaltigen roten Blutkörperchen mit 10% Megaloblasten verschwunden. In einem Falle Morawitz fanden sich bei schwerer Anämie mit Megaloblasten unter allerdings nur 4000 L. 13 $\frac{1}{2}$ % neutrophile und 1 $\frac{1}{2}$ % eosinophile Myelocyten, im anderen, nekrotisierende Angina mit schwerer Anämie, mit enormen Mengen von Erythroblasten und Megaloblasten bei 22100 weißen Blutkörperchen 20% neutrophile Myelocyten.

Eine ähnliche zweifelhaft selbständige Stellung wie die Leukanämie nimmt auch die als **Anaemia pseudoleucaemica infantum** von v. Jaksch⁷⁰³⁾ bezeichnete Anämie im ersten Kindesalter ein, welche in naher Verwandtschaft zur perniziösen Anämie steht, von der sie sich allerdings durch die oft hochgradige Leukocytose, (daher auch Anaemia gravis cum leucocytosi Monti und Berggrün⁷⁰⁴⁾) bald mehr aus Neutrophilen, bald mehr aus Lymphocyten bestehend unterscheidet. Die Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen ist sehr beträchtlich; Werte zwischen 1 Million und 2 Millionen sind das Gewöhnliche, der Hb-Gehalt ist ebenfalls sehr stark reduziert, und zwar gewöhnlich auch der Färbeindex bis auf 0,5, in schweren Fällen erscheint er konstant abnorm hoch. Charakteristisch ist die hohe Zahl kernhaltiger roter, und zwar sowohl Normoblasten als Megaloblasten mit allen Zwischenformen und den verschiedensten Bildern des Kernzerfalls, selten auch Mitosen. Es findet sich Hämosiderose, wiederholt vergrößerte, tiefrot gefärbte Lymphdrüsen, Schwellungen der Leber und Milz, Wucherung von erythropoetisch-myeloischem Gewebe in der Milz, starke erythropoetische und leukopoetische Tätigkeit der Leber, welche vollständig an die Embryonalzeit erinnert. Damit hängt wohl auch die Häufigkeit des sogenannten embryonalen Typus der Blutbildung zusammen, die Megaloblasten und die große Zahl der Myeloblasten im Knochenmark. Während die Krankheit von Luce⁷⁰⁵⁾, Lehndorff⁷⁰⁶⁾ u. a. als Leukämie angesehen wird, reihen andere Autoren (Sternberg⁷⁰⁷⁾, Naegeli) wohl mit Recht dieselbe der perniziösen Anämie an, mit der sie ätiologische Faktoren, kongenitale Lues (Labbé und A. Delille⁷⁰⁸⁾), gastro-intestinale Störungen usw. teilt. Damit soll nicht gesagt sein, daß es sich um eine infantile Form der Biermerschen Anämie handle, viel eher um eine für das Kindesalter durch die Art der Reaktion des myeloischen Gewebes charakteristische, schwere Anämie.

Durch die experimentell erzeugten Blutgiftanämien Reckzehs³⁹⁴⁾ bei jungen Hunden, die Infektionsversuche Gütigs⁴⁰⁷⁾ an jungen Schweinen wie endlich durch die Versuche Lüdkes⁷⁰⁹⁾ über die Erzeugung vorübergehend leukämischer Blutbilder durch Kombination von Blutgiften und Infektionen hat dieser Symptomenkomplex weitgehende Aufklärung erfahren.

Reckzeh erhielt durch Vergiftung mit Pyrogallol bei jungen Hunden ganz das Bild der Anaemia pseudoleucaemica infantum: schwere Anämie mit exzessiver Verminderung der Erythrocyten, Erythroblasten, wiederholt auch Megaloblasten, mit zunehmender Vergiftung wachsende Leukocytose bis 34000 W.; bei der Obduktion fanden sich im Knochenmark zahlreiche Megaloblasten und Myeloblasten, nur 8% granulierte Zellen, 92% entsprechen den Myeloblasten.

Gütig beobachtete bei 3 jungen Ferkeln nach der Infektion mit dem Preiß-Mac Fadyanschen Bazillus starkes Absinken der Polynukleären, Verschwinden der Eosinophilen und Mastzellen, steigende Mengen von Myelocyten, 36%—23,5%—39%, endlich Verschwinden aller Neutrophilen, so daß nur Einkernige mit homogenem, stark

basophilem Protoplasma (Myeloblasten) mit allen Übergängen zu Myelocyten vorhanden waren, Steigerung der Normoblasten mit Polychromatophilie; Gütig vergleicht den Prozeß mit akuten Leukämien bei Infektionen; da die Knochenmarksreaktion hier wohl wesentlich vom kindlichen Organismus abhängt, so reihen sich diese Versuche besser hier an.

Ebensowenig ist die **Anaemia splenica**, durch schwere Anämie und Milztumor gekennzeichnet, eine besondere Erkrankung; ich hatte vor Jahren ihre Selbständigkeit bezweifelt⁷¹⁰), da unter diesem Namen ganz verschiedene Krankheitsprozesse, wohl auch Ausgänge schwerer Infektionskrankheiten zusammengefaßt worden sind; nach Strümpell bildet sie eine klinische Unterart der perniziösen Anämie. Es empfiehlt sich daher, dieselbe ganz fallen zu lassen (Sternberg, Naegeli usw.).

Es mag nicht ungerechtfertigt erscheinen, am Schlusse dieses Abschnittes bereits hervorzuheben, wie sehr in der Pathologie des Blutes und der hämatopoetischen Organe die Bedeutung der individuellen resp. konstitutionellen Anlage hervortritt; wenn dies gegenüber anderen Organen bei denen der Blutbildung besonders der Fall ist, so dürfte dies zum Teil auch darin liegen, daß wir in der Cytologie des Blutes ein, wenn auch nicht immer, so doch häufig leicht erkennbares Objekt für die Art und Beschaffenheit der Reaktionsprodukte besitzen; sowohl in der Regeneration des Blutes als bei den pathologischen Prozessen der Vermehrung wie der Verminderung der roten Blutkörperchen, bei der Erythrämie sowohl als bei der perniziösen Anämie, (auch Leukämie und leukämoiden Zuständen) tritt die individuelle Anlage so stark hervor, daß ziemlich allgemein für die Ätiologie der verschiedenen pathologischen Prozesse das Schwergewicht weniger in der veranlassenden Ursache resp. einer einheitlichen Ursache gesucht wird, als in der durch die gegebene Anlage bedingten Reaktion.

Literatur.

- 1) **Weidenreich**, Arch. f. mikroskop. Anat. 1903. **LXI**. 1907. **LXIX**. — *Ergeb. d. Anat. u. Entw.* 1904. **XIII**. Fol. haemat. 1905. **II**, 95. — *Pflügers Arch.* 1910. **CXXXII**, 145.
- 2) **Schridde**, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1908. **XIX**. Nr. 21.
- 3) **Schleip**, Atlas der Blutkrankheiten. Wien-Berlin 1907.
- 4) **Radasch**, Anatom. Anzeiger. **XXVIII**. Heft 23.
- 5) **Orsos**, Folia haematol. 1909. **VII**.
- 6) **C. v. David**, Arch. f. mikroskop. Anat. 1908. **LXXI**.
- 7) **Löhner**, *Pflügers Arch.* 1907. **CXX**, 193 u. 1911. **CXL**, 92 (im Text nicht mehr berücksichtigt).
- 8) **E. Albrecht**, Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 1903. **V**, 7.
- 8a) **M. Heidenhain**, Fol. haem. 1904. **I**, 38.
- 9) **Rollett**, Sitzungsber. d. Wiener Akad. **XLVI**. II. Abt. S. 92; **XLVII**, 356; Arch. f. Anat. u. Physiol. 1865. S. 682.
— Blut u. Blutbewegung in Herrmanns Hdbch. d. Phys. 1880. **IV**. 1. Tl.; *Pflügers Arch.* 1900. **LXXXII**, 199.
- 10) **V. v. Ebner**, Köllikers Handbuch der Gewebelehre.
- 11) **Ph. Knoll**, Wiener Akad. d. Wiss. **CV**. Abt. 3; Ztbl. f. path. Anat. 1895. **VI**, 108.
- 12) **Dehler**, Arch. f. mikr. Anat. **XLVI**.
- 13) **Meves**, Arch. f. mikr. Anat. 1910. **LXXV**.
- 14) **Arnold**, Virchows Arch. 1895. **CXLIV**, 67.
- 15) **Maragliano u. Castellino**, Zeitschr. f. inn. Med. 1891.
- 16) **Hamburger**, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1904. **I**, 183.

- 17) Koeppe, Pflügers Arch. 1905. CVII, 86.
- 18) M. Schultze, Arch. f. mikr. Anat. I, 1.
- 19) Pascucci, Hofmeisters Beiträge. 1906. VI, 543.
- 20) R. Höber, Physik. Chemie d. Zellen u. Gewebe. 2. Aufl. Leipzig 1905. S. 174.
- 21) Gryns, Pflügers Arch. 1905. CIX, 289.
- 22) v. Knaffl-Lenz, Pflügers Arch. 1908. CXXIII, 279.
- 23) Prowazek, Arch. f. Protistenkunde. 1910. XX, 201.
- 24) W. Kühne, Virchows Arch. XXXIV, 423.
- 25) Boruttau, Nagels Handbuch der Physiologie Suppl. 1911.
- 26) M. Loewit, Zieglers Beiträge. 1907. XLII, 559.
- 27) M. v. Vintschgau, Atti dell' istituto veneto. Vol. VII, Ser. 3, zitiert n. v. Ebner.
- 28) Rywosch, Pflügers Arch. 1907. CXVI, 229.
- 29) S. J. Meltzer u. Welch, Journal of Phys. Vol. V.
S. J. Meltzer, John Hopkins Hospital Rep. Vol. IX.
- 30) Löhner, Arch. f. mikr. Anat. 1907. LXXI, 129.
- 31) Lavdowsky, Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie. 1893. X.
- 32) Arnold, Virchows Arch. 1896. CXLV, 1.
— ebenda. CXLIV, 67.
— Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 18.
- 33) Bremer, Arch. f. mikr. Anat. 1895. XLV.
— ebenda. 1895. XLVI.
- 34) Schwalbe u. Solley, Virchows Arch. CLXVIII, 399.
- 35) Schmauch, Virchows Arch. CLVII, 201.
- 35a) Jolly, C. r. Soc. de Biol. 1905. LIX, 207.
- 36) Foà, Zieglers Beitr. 1889. V, 253.
- 37) Weidenreich, Merkel-Bonnet Ergebn. 1903. XIII, 4.
- 38) Pappenheim, Fol. haemat. 1904. pag. 597.
- 39) Hirschfeld, Virchows Arch. CLXVI.
- 40) V. Schilling, Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 9.
- 41) Pappenheim, Folia haematol. 1907. Suppl. IV, 45.
- 42) Israel u. Pappenheim, Virchows Archiv. CXLIII.
- 43) Horsley, Münch. med. Wochenschr. 1897.
- 44) Foà u. Cesaris-Demel, zitiert nach Cesaris-Demel.
- 45) Cesaris-Demel, Folia haematol. Suppl. 1907. IV, 1.
- 46) Poggi, Il policlinico 1890. — Rev. crit. de clin. med. 1900. XLIV. XLV.
- 47) Rosin u. Bibergeil, Virchows Arch. 1904. CLXXVIII u. Zeitschr. f. klin. Med. 1904. LIV.
- 48) Ferrata, Folia haematol. Suppl. 1907. IV, 33.
- 49) G. Baradulin, Folia haematol. 1910. IX, 407.
- 50) Arrigoni, Folia haematol. 1908. VI, 444.
- 51) Rich. Hertz, Folia haematol. 1910. X, 419.
- 52) E. Rost, Pflügers Arch. 1911. CXXXVII, 359.
- 53) v. Ružička, Arch. f. mikr. Anat. 1906. LXVII, 82.
- 54) Kronberger, Folia haematol. 1910. IX, 99.
- 55) A. Fischer, Fixierung, Färbung u. Bau des Protoplasma. Jena 1899.
- 56) v. H. Schrötter, Virchows Arch. 1906. CLXXXIII.
- 57) Grawitz u. Grüneberg, Die Zellen des menschl. Blutes im ultravioletten Lichte. Leipzig 1906.
- 58) Knoll, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911. CII, 560.
- 59) Morawitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909. LX, 298.
- 60) Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chem. LIX; LXIX; 1910—11, LXXVI, 413.
- 61) A. Dietrich, Verh. d. deutsch. Pathol. Gesellsch. 12. Tagung. Kiel 1908. S. 202.
- 61a) Herzog, Arch. f. mikr. Anat. 1908. LXXI, 492.
- 62) F. Marchand, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887. XXII, 273; XXIII, 347.
- 63) Heinz, Virchows Archiv. 1891. CXXII, 495.
- 64) P. Ehrlich, Charité Annalen. 1885. X.
- 65) Ehlich u. Lindenthal, Zeitschr. f. klin. Med. 1896. XXX.
- 66) Rieß, Berl. klin. Wochenschr. 1882. — Festschr. f. Schmiedeberg 1908. S. 460.
- 67) Arnold, Virchows Archiv. CL, CLV.
- 68) Fr. Müller, Zieglers Beiträge. 1898. XXIII, 498.

- 68a) **Leo Loeb**, Virchows Arch. **CLXXIII**, 35.
- 69) **Gumprecht**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1884. **LIII**, 45.
- 70) **Browicz**, IX. Congr. f. innere Med. 1899. S. 424.
- 71) **Gabritschewski**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891. **XXVIII**, 83.
- 72) **Ehrlich-Lazarus**, Die Anämie. Nothnagels Handb. 1898. **VIII**; 2. Aufl. Lazarus-Naegeli 1909.
- 73) **Askanazy**, Zeitschr. f. klin. Med. 1893. **XXIII**.
- 74) **Engel**, Arch. f. mikr. Anat. 1899. **LIV**; Deutsche med. Wochenschr. 1899.
- 75) **P. Schmidt**, Arch. f. mikrosk. Anatomie. 1908. **LXXII**, 497.
- 76) **S. Askanazy**, Zeitschr. f. klin. Med. 1907. **LXIV**, 228.
- 77) **Schaumann**, Zur Kenntnis d. sogenannten Bothriocephalus-Anämie. Berlin 1894.
- 78) **Lazarus**, Deutsche med. Wochenschr. 1896.
- 79) **E. Grawitz**, Deutsche med. Wochenschr. 1899. — Fol. haematol. 1909. **VIII**. — Pathologie d. Blutes. 4. Aufl. 1911.
- 80) **Boellke**, Virchows Arch. 1904. **CLXXVI**, 47.
- 81) **Hamel**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **LXVII**. — Deutsche med. Wochenschr. 1902.
- 82) **Strauß**, D. med. Wochenschr. 1899. — Berl. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 44.
- 83) **Litten**, Deutsche med. Wochenschr. 1899.
- 84) **C. S. Engel**, Zeitschr. f. klin. Medizin. 1900. **XL**.
- 85) **E. Bloch**, Verh. d. Ver. f. Innere Medizin. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 48. — Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 7.
- 86) **Oorthuyt**, J. D. Leyden 1904. Ref. Fol. haemat. 1906. **III**, 357.
- 87) **Schaumann**, Die perniziöse Anämie im Lichte der modernen Gifthyphothese. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. 1900. Nr. 287.
- 88) **Sabrazès**, C. r. Soc. de biol. 1907.
- 89) **Meyer u. Speroni**, Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 17.
- 90) **Naegeli**, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1908.
- 91) **Pappenheim**, Folia haemat. 1907. **IV**; 1908. **V**; 1909. **VII**, 19.
- 92) **P. Schmidt**, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 44.
- 93) **König**, Fol. haem. 1910. **IX**. I. Arch.
- 94) **v. Stark**, Jahrb. f. Kinderhkd. 1909. **LXIX**.
- 95) **Grawitz**, Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 9.
- 96) **Naegell**, Fol. haemat. **V**, 525.
- 97) **Arneth**, Diagnose u. Therapie v. Anämien. Würzburg 1907.
- 98) **Moritz**, St. Petersburg. med. Wochenschr. 1901.
- 99) **v. Emden u. Kleerekoper**, Ref. nach Schmidts Jahrbüchern. 1907. **CCXCIV**, 8.
- 100) **Frey**, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 6.
- 101) **Erben**, Vergiftungen. Handb. d. ärztlichen Sachverständigentätigkeit. I.
- 102) **P. Schmidt**, Arch. f. mikr. Anat. 1908. **LXXII** u. 1909. **LXXIII**; Fol. haemat. 1908. **V**; Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909; Deutsche med. Wochenschr. 1909.
- 103) **Trautmann**, Münch. med. Wochenschr. 1909.
- 104) **Göttl**, Wiener Arb. a. d. Gebiete d. soc. Med. 1910.
- 105) **Sabrazès. Bourret, Léger**, XIII. Congr. intern. de Médecine à Paris. Path. gén. pag. 644. Journ. de Phys. et de Path. générale II. 1900.
- 106) **Lutoslawski**, Die basophilen Granula der Erythrozyten. I. D. Zürich 1904.
- 107) **Rambousek**, Verh. d. II. intern. Congr. f. Gewerbekrankheiten. Brüssel 1910.
- 108) **Goadby**, Brit. Med. Journ. 1905. 16. September. Verh. d. II. intern. Congr. f. Gewerbekrankh. Brüssel 1910.
- 109) **Naegeli**, Münchner med. Wochenschr. 1904. Nr. 5. S. 195.
- 110) **A. Ferrata**, Fol. haematol. 1909. **VIII**, 392. — Fol. haematol. 1910. **IX**, 253.
- 111) **Kuschijanskaja**, I. D. Zürich 1908. Ref. Fol. haem. **VIII**, 243.
- 112) **Türk**, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes usw. Wien 1898.
- 113) **Fiessinger et Peigney**, Arch. d. malad. de coeur et du sang 1909. S. 455. — et **Abrami**, Revue de méd. 1909. Nr. 1.
- 114) **Schilling**, Fol. haem. XI. Arch. 1911. pag. 327.
- 115) **Maurer**, Zentralbl. f. Bakt. u. Paras. 1900. **XXVIII**.
- 116) **W. Schöffner**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900. **LXIV**; **LXXI**, 486.
- 117) **Jolly**, Arch. des malad. du coeur et du sang. 1908. S. 289.
- 118) **Howell**, Journ. of morphol. 1891. Vol. 6.

- 119) **R. S. Morris**, Bull. of John Hopkins Hospital 1907. Zitiert nach Fol. haemat. IV. Supplement 1907. S. 317.
- 120) **Weidenreich**, Fol. haematolog. 1906. III, 186.
- 121) **H. Schur**, Wiener med. Wochenschr. 1907. Nr. 45; 1908. Nr. 9 u. 10.
- 122) **Schleip**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. **XCI**, 449.
- 123) **Sluka**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **XCIII**, 577.
- 124) **Cabot**, Journ. of med. res. 1903. S. 15.
- 125) **Pappenheim**, Fol. haemat. 1907. **IV**, 47; 1910. **IX**, 302.
- 126) **Rosen-Runge**, Biolog. Abt. d. ärztl. Vereines in Hamburg 24. III. 1908; zitiert n. Russow.
- 127) **Russow**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911. **CII**, 210.
- 127a) **Ferrata u. Viglioli**, Fol. haemat. XI. Arch. 315. 1911.
- 128) **Pappenheim**, Virch. Arch. **CXLV**.
- 129) **Lossen**, Virch. Arch. **CC**.
- 130) **v. Noorden**, Charité Annalen. 1891. **XVI**, 224.
- 131) **Hamburger**, Zeitschr. f. Biol. **XXVII**, 259.
- 132) **v. Limbeck**, Grundriß einer klinischen Pathologie des Blutes. Jena 1896.
- 133) **Engel**, Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes. 3. Aufl. Berlin 1908.
- 134) **Türk**, Vorlesungen über klinische Hämatologie. Wien-Leipzig 1904.
- 135) **C. Sternberg**, Pathologie der Primärerkrankungen des hämatopoet. Apparates. Wiesbaden 1905.
- 136) **Besançon u. Labbé**, Traité d'hématologie. Paris 1904.
- 137) **Schridde u. O. Naegeli**, Hämatologische Technik. Jena 1910.
- 138) **Rosin u. Jellinek**, Zeitschr. f. klin. Med. 1900. **XXXIX**.
- 139) **Bard**, Sem. méd. 1901. 14. Août.
- 140) **Mallet**, Des Variations de qualité de l'hémoglobine. Thèse Genève 1901.
- 141) **J. Plesch**, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1909. **VI**, 380.
- 142) **Leichtenstern**, Über den Hämoglobingehalt des Blutes usw. Leipzig 1878.
- 142a) **Mar. Labbé**, Revue de méd. 1900.
- 143) **Schiff**, Zeitschr. f. Heilkde. 1890. **XI**.
- 144) **Duncan**, Kais. Akad. d. Wissensch. in Wien, II. 1867. **LV**.
- 145) **Laache**, Die Anämie. Christiana 1883.
- 146) **Hayem**, Du sang. Paris 1880.
- 147) **Quincke**, Volkmanns Sammlung klin. Vortr. Neue Folge. 1895. Nr. 129.
- 148) **Graeber**, Arb. a. d. medicin. klin. Instituten in München. 1890. S. 289.
- 149) **v. Noorden**, Die Bleichsucht in Nothnagels Spec. Path. u. Therapie 1897.
- 150) **Sahli**, Lehrbuch der Untersuchungsmethoden. 1905.
- 151) **Schaumann u. Willebrand**, Berl. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 1.
- 152) **Krehl**, Pathol. Physiologie. 1910.
- 152a) **Fr. Kraus**, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse. III. Jahrg. S. 431.
- 153) **Becquerel u. Rodier**, Die Zusammensetzung des Blutes. Erlangen 1845.
- 154) **Reinert**, Die Zählung der Blutkörperchen 1891, zitiert nach Limbeck.
- 155) **Stintzing u. Gumprecht**, Deut. Arch. f. klin. Med. 1894. **LIII**, 265.
- 156) **Hammerschlag**, Zeitschr. f. klin. Med. **XXI**, 475.
- 157) **Koßler**, Zentrbl. f. inn. Med. 1897.
- 158) **Biernacki**, Zeitschr. f. klin. Med. 1894. **XXIV**, 460.
- 159) **Lorrain Smith**, Journ. of Phys. **XXII**, 307.
- 160) **Löwenberg**, Chlorose u. Venenthrombose, J. D. Königsberg 1894, zitiert nach Weinberger.
- 161) **Weinberger**, Wiener klin. Wochenschr. 1904. S. 64.
- 162) **Schweitzer**, Virchows Arch. **CLII**.
- 163) **Kockel**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1894 **LII**, 557.
- 163a) **Syllaba**, zitiert nach Grawitz, klin. Pathologie des Blutes.
- 164) **Erben**, Zeitschr. f. klin. Med. 1902. **XLVII**, 362.
- 165) **Birch-Hirschfeld**, Verhdlgn. des Kongreß f. innere Medizin. 1892. S. 17.
- 166) **Kahler**, zitiert nach Kahane.
- 167) **M. Kahane**, Die Chlorose. Berlin-Wien 1901.
- 168) **A. Biedl**, Innere Sekretion. Wien 1910.
- 169) **Villemin**, zitiert nach Biedl.

- 170) **Breuer u. Seiller**, Wiener klin. Wochenschr. 1903.
- 171) **H. Kundrat**, Wiener klin. Wochenschr. 1893, 13. Juni.
- 172) **Dyes**, Allgem. med. Zentralzeitg. 1883, zitiert nach Kahane.
- 173) **Erich Meyer**, Ergebnisse der Phys. V, 1. 2. S. 743.
- 174) **H. Meyer u. Gottlieb**, Die experimentelle Pharmakologie. Wien-Berlin 1910.
- 175) **Bettmann**, Zieglers Beiträge. 1898. XXIII, 377.
- 176) **Straßer u. Neumann**, Med. Klinik. 1909. S. 1262.
- 177) **H. Bamberger**, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens. 1857. S. 348.
- 178) **C. v. Rokitsky**, Lehrb. d. path. Anat. 1857. 3. Aufl. II.
- 179) **Virchow**, Die Chlorose. Berlin 1872.
- 179a) **Stieda**, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 1895. XXXII.
- 180) **Dressler**, Virchow Arch. VI, 264.
- 180a) **Harley u. Dickinson**, zitiert nach Senator, Nierenkrankheiten, Nothnagels Spec. Path. u. Ther. 1896.
- 181) **Landsteiner u. Donath**, Zeitschr. f. klin. Med. 1906. LVIII. — Zentralbl. f. Bakteriologie. 1907. XLV. — Wiener klin. Wochenschr. 1908.
- 182) **Grafe u. L. Müller**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. LIX, 97.
- 183) **Bohr**, Skandinav. Arch. f. Phys. 1892. III, 119. Nagels Handb. d. Phys. I.
- 184) **Hüfner**, Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abth. 1894 u. 1903.
- 185) **Kraus, Köbler u. Scholz**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899. XLII, 323.
- 186) **Plesch**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XCIX, 401.
- 186a) **Barkroft u. Camis**, Journ. of physiol. 1909. XXXIX, 118; **Barkroft u. Roberts**, ibid. 143; **Barkroft u. Orbeli**, ibid. 1910. XLI, 355.
- 187) **Masing u. Siebeck**, Arch. f. klin. Med. 1910. IC, 130.
- 188) **Butterfield**, Zeitschr. f. phys. Chemie. LXII, 173.
- 189) **David**, Deut. Arch. f. klin. Med. 1908. XCIV, 426.
- 190) **Freund**, Wiener klin. Wochenschr. 1903.
- 190a) **Seiller**, Beitr. z. Geburtshilfe u. Gynäkologie 1903.
- 191) **Vierordt**, Zeitschr. f. Biol. 1875. XI, 188; 1878. XIV, 422.
- 192) **Filehne**, zitiert nach Boruttau, Blut u. Lymphe in Nagels Handbuch d. Phys. 1910.
- 192a) **Henocque**, Congrès internat. de méd. Paris 1900.
- 193) **Nicloux**, Arch. de Phys. X, 434.
- 193a) **Lépine u. Boulud**, Compt. rend. Soc. biol. 1906. LX, 302.
- 194) **Oswald**, Chem. Pathologie d. Blutes.
- 194a) **Hausmann**, Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 1527 u. 1909, S. 1820.
- 194b) **Ehrmann**, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1909. XCVII.
- 194c) **Perutz**, Wiener klin. Wochenschr. 1910. S. 122.
- 195) **Mathes**, Münch. med. Wochenschr. 1902.
- 195) **Noguchi** Univ. of Pennsylvania, Medic. Bulletin 1902. November.
- 196a) **Janowski**, zit. nach **Lukjanow**, Grundzüge einer allgem. Pathologie des Gefäßsystems. Leipzig 1894.
- 197) **Hamburger**, Int. med. Kongreß. Paris 1900.
- 198) **P. Nolf**, Ann. Pasteur, 1900. XIV, 656.
- 199) **O. Gros**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1907. LVII, 64.
- 200) **H. Koeppe**, Phys. Chem. in der Med. Wien 1900.
- 201) **F. Ransom**, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
- 202) **Hedon**, C. r. Soc. biol. 1900. pag. 771.
- 203) **W. Hausmann**, Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol. 1905. VI, 567.
- 204) **R. Kobert**, Beitrag zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904.
- 205) **K. Meyer**, Hofmeisters Beitr. 1908. XI, 357.
- 205) **A. Calmette**, C. r. Acad. d. Sc. 1902. CXXXIV, 1446.
- 207) **Kyes u. Sachs**, Berl. klin. Wochenschr. 1903.
- 208) **Pr. Kyes**, Bioch. Zeitschr. 1907. IV.
- 209) **H. Noguchi**, Journ. of exp. med. 1906. VIII.
- 210) **K. Lüdecke**, J. D. München, 1905.
- 211) **v. Dungern u. Coca**, Münch. med. Wochenschr. 1907 u. 1908.
- 212) **H. Noguchi**, Journ. of exp. med. 1907. IX, 436.
- 213) **Faust u. Tallqvist**, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 1907. LVII, 370.
- Faust**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Festschrift f. Schmiedeberg. 1908. S. 171.

- 214) Joannovics u. Pick, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1909. VII, 185.
- 215) V. H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1911. LXV, 59.
- 216) Fr. Kraus, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1890. XXVI, 212.
- 217) L. Schellenburg, Deutsches Arch. f. klin. Chirurg. 1895. IXL.
- 218) R. Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen. Stuttgart 1906.
- 219) Abel u. Ford, Journ. of biol. Chem. 1907. II, 273.
- 219a) Hegi, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899. LXV, 385.
- 220) E. Stadelmann, Der Ikterus und seine verschiedenen Formen, nebst Beiträgen zur Physiologie und Pathologie der Gallensekretion. Stuttgart 1891.
- 221) Minkowski u. Naunyn, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1886. XXI.
- 222) Poduschka, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1900. XLIV, 59.
- 223) J. Pohl, ebenda. 1902. XLVIII, 371.
- 224) P. Ziegler, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1889. XLV, 363.
- 224a) Filehne, Virchow Archiv. 1889. CXVII.
- 225) K. Jaßniger, Wien. med. Wochenschr. 1902. S. 378.
- 226) A. Petrone, Ricerche cliniche e sperimentali sull' avvelenamento del acido pirogallico. Cattania 1895.
- 227) G. Jüdel, Med.-chem. Untersuchungen von Hoppe-Seyler, 1868. Heft 3, S. 422; und J. D. Göttingen 1869.
- 228) A. Neisser, Zeitschr. f. klin. Med. 1879. I, 88.
- 229) Kunkel, Handb. der Toxikologie. Jena 1901.
- 230) Heinz, Zieglers Beitr. 1901. XXIX, 299; Handb. der exp. Pathol. u. Pharmacol. 1904. I, 1.
- 231) Dettre u. Sellei, Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 45 u. 46; 1905. Nr. 42.
- 232) Sachs, Wien. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 35.
- 233) Dohi, Zeitschr. f. exp. Pathol. V, 626.
- 234) H. Sachs, Biochem. Zentralbl. 1906. V, 257.
- 235) F. Pröscher, Hofmeisters Beitr. 1902. I.
- 236) R. Kobert, Beitr. zur Kenntnis der Giftspinnen. Stuttgart 1901.
- 237) Pugliese, Arch. de Farmac. e Terap. 1898.
- 238) Kraus u. Clairmont, Wien. klin. Wochenschr. 1900.
- 239) Neißer u. Wechsberg, Zeitschr. f. Hyg. 1901. XXXVI.
- 240) Ch. Todd, The Lancet, 1901.
- 241) Fraenkel u. Baumann, Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 937.
- 242) O. Casagrande, Annal. d'igiene speriment. XII, 581; zitiert n. Landsteiner 1902.
- 243) Heyrovsky u. Landsteiner, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1907. XLIV, 150.
- 244) E. Pribram, Hämotoxine u. Antihämotoxine im Handb. der pathogenen Mikroorganismen v. Kolle-Wassermann. 1912.
- 245) K. Landsteiner, Hämagglutination u. Hämolyse in Oppenheimer, Handb. der Biochem. 1910, II, Heft I, 394.
- 246) Neißer u. Döring, Berl. klin. Wochenschr. 1901. S. 593.
- 247) Laqueur, Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 744.
- 248) v. Bergmann u. Keuthe, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1906. III, 255.
- 249) R. Rößle, Münch. med. Wochenschr. 1904.
- 250) P. Baumgarten, Arb. a. d. path. Institute in Tübingen 1905. V u. VI; Biochem. Zeitschr. 1908. XI.
- 251) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. 1899.
- 252) Landsteiner u. Jagić, Wien. klin. Wochenschr. 1904; Münch. med. Wochenschr. 1904.
- 253) v. Dungern u. Coca, Berl. klin. Wochenschr. 1908. S. 348.
- 254) H. Noguchi, Biochem. Zeitschr. 1907. VI.
- 255) Liebermann, Biochem. Zeitschr. 1907. IV.
- 256) M. Gruber, Münch. med. Wochenschr. 1901; Wien. klin. Wochenschr.; Sitzgsber. der k. k. Ges. d. Ärzte d. 6. 12. 1901.
- 257) Kraus u. Sternberg, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1902. XXXII.
- 258) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. 1900.
- 259) Ascoli, Münch. med. Wochenschr. 1901.
- 260) H. Sachs, Die Hämolyse u. die zytotoxischen Sera; Lubarsch-Ostertag, Ergeb. 1907. XI.

- 261) **G. Bayer**, Zentralbl. f. Bakt. 1907. **XLV**.
— Biochem. Zeitschr. 1907; **V**; 1908, **IX**; 1908, **XIII**.
- 262) **Neufeld u. Haendel**, Arb. a. d. kais. Gesundheitsamt 1908. **XXVIII**, 572.
- 263) **Goldschmidt u. Pribram**, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1909. **VI**, 211.
- 264) **v. Limbeck**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1890. **XXVI**, 39.
- 265) **H. Eppinger**, Zieglers Beiträge. 1902 u. 1903. **XXXI** u. **XXXIII**.
- 265a) **Joannovics**, Zeitschr. f. Heilkunde. 1904.
- 266) **Landois**, Beitr. zur Transfusion des Blutes. Leipzig 1878.
- 267) **H. Stillmark**, Arb. d. pharmakol. Institutes zu Dorpat, 1889. **III**.
- 268) **Elfstrand**, Görbersdorfer Veröffentlichungen, herausgeg. v. Kober t. Stuttgart 1898.
- 269) **H. Hellin**, J. D. Dorpat 1891.
- 270) **G. Lau**, J. D. Rostock 1901.
- 271) **v. Eisler u. v. Portheim**, Zeitschr. f. Immunitätsforschg. 1909. **I**.
- 272) **Landsteiner u. Raubitschek**, Zentralbl. f. Bakt. 1907. **XLV** 660.
- 273) **Kraus u. Ludwig**, Wien. klin. Wochenschr. 1902.
- 274) **Volk u. Lipschütz**, Wien. klin. Wochenschr. 1903. S. 1394.
- 275) **J. Halban**, Wien. klin. Wochenschr. 1900.
- 276) **J. Langer**, Zeitschr. f. Heilkunde 1903. **XXIV**, 111.
- 276a) **Landsteiner u. Richter**, Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1903. 3. Heft.
- 277) **H. Bub**, J. D. Würzburg 1906; zitiert nach Landsteiner, Oppenheimers Handb. **II**, 1, S. 418.
- 278) **K. Landsteiner**, Münch. med. Wochenschr. 1903.
- 279) **Widal, Abrami u. Brulé**, C. r. Soc. biol. 1908, **LXIV**, 655.
- 280) **Mitchell u. Stewart**, Transact. Coll. of physic. of Philadelphia 1897. **XIX**.
- 281) **Flexner u. Noguchi**, Journ. of exp. med. 1902, **VI**, 277.
- 282) **T. W. Tallqvist**, Zeitschr. f. klin. Med. 1907. **LXI**, 427.
- 283) **Bordet**, Ann. de l'Institut Pasteur 1896. **X**.
- 284) **Landsteiner**, Münch. med. Wochenschr. 1902. S. 1905.
- 285) **Bauer**, Münchn. med. Wochenschr. 1911. Nr. 2.
- 286) **Landsteiner u. Reich**, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 1907. **LVIII**.
- 287) **E. Lazar**, Wien. klin. Wochenschr. 1905 u. 1906.
- 288) **Dautwitz u. Landsteiner**, Hofmeisters Beitr. 1907. **IX**, 431.
- 289) **Laker**, Wien. med. Presse 1889.
- 290) **Malassez**, Soc. de Biol. 1873 u. 1895, Janv., 1896. S. 504.
- 291) **Landois**, Eulenburgs Real-Enzyklopädie.
- 292) **Maragliano**, Berl. klin. Wochenschr. 1892.
- 293) **Chanel**, Thèse Lyon 1880.
- 294) **Calagureau u. Henri**, Soc. de Biol. 1892.
- 295) **Hamburger**, Congrès intern. Paris 1900 (Sect. Anat. path.).
- 296) **Limbeck**, Prager med. Wochenschr. 1890; ferner Grundriß.
- 297) **Viola**, Gaz. degli Ospid. zitiert n. Ribierre.
— Studio fisico-chimici sul sangue, Padova 1902; zitiert nach Rosenthal.
- 298) **A. Pipemo**, Ref. in Fol. haemat. 1905. **II**.
- 299) **Jakuszewsky**, Russ. med. Wochenschr. 1904; Ref. Fol. haemat. 1905. **II**.
- 300) **Brussand u. Bauer**, Soc. d. Biol. **LXII**; Ref. in Fol. haemat. 1907.
- 301) **Vaquez u. Laubry**, Presse med. 1903; zitiert nach Ribierre.
- 302) **Ribierre**, Fol. haemat. 1905. **II**, 160.
- 303) **E. Meyer u. Emmerich**, Deutsches Arch. f. kl. Med. **XCVI**.
- 304) **Bignami u. Dionisi**, XI. int. med. Kongr. 1894, Sekt. f. Pathol., Ref. im Zentralbl. f. allg. Pathol. 1894.
- 305) **Tallqvist**, Über experimentelle Blutgiftanämien. Berlin 1900.
- 306) **Itami u. Pratt**, Biochem. Zeitschr. 1909. **XVIII**, 303.
- 307) **Sattler**, Fol. haemat. 1910. **IX**, 216.
- 308) **Rosenthal**, Fol. haemat. 1910. **X**, 253.
- 309) **Pick u. Silberstein**, erscheint in der bioch. Zeitschr.
- 310) **Gunn**, Brit. med. Journ. 1908; Ref. Fol. haemat. 1909. **IX**, 250.
- 311) **Much u. Holzmann**, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1001; Mikrobiologen-Tagung 3. Juni 1909; Zentra bl. f. Bakt. 1909.
- 312) **Hirschl u. Pötzl**, Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 949.

- 313) **Kraus, Pötzl, Ranzi u. Ehrlich**, Wien. klin. Wochenschr. 1909.
- Kraus, Ranzi u. Ehrlich**, Sitzgsber. d. k. Akad. in Wien 1909, III.
- 314) **v. Graff u. Zubrzycki**, Wien. klin. Wochenschr. 1911. S. 515.
- 315) **Bauer u. Lehdorff**, Folia Serol. 1909. III, 87.
- 316) **Morawitz u. Pratt**, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 35.
- 317) **Rambousek**, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1910. VII, 686.
- 318) **Kossel**, Berl. klin. Wochenschr. 1898.
- 319) **Camus u. Gley**, Arch. de Pharmacodyn. 1898. V, 248; Ann. Inst. Pasteur. 1899. XII, 779.
- 320) **Tschistovitsch**, Ann. de l'Institut Pasteur 1899.
- 321) **Jakoby**, Hofmeisters Beitr. 1905. VI.
- 322) **Chvostek**, Die paroxysmale Hämoglobinurie. Leipzig-Wien 1894.
- 323) **Hanna Hirschfeld**, Fol. haemat. 1910. IX. Arch.

Viskosität.

- v1) **Kottmann**, Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte. 1907. Nr. 4; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905.
- v2) **Hirsch u. Beck**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901. LXIX.
- v3) **Bence**, Zeitschr. f. klin. Med. LVIII.
- v4) **Determann**, Med. Klinik. 1908; Zeitschr. f. klin. Med. 1906; Die Viskosität des menschlichen Blutes. Wiesbaden 1910.
- v5) **W. Heß**, Münchn. med. Wochenschr. 1907. S. 2225.
- v6) **Blunschy**, Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte. 1908. S. 668.
- v7) **Rotky**, Zeitschr. f. Heilkunde. 1907.
- v8) **Jacoby**, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 8. Vereinsbeilage.
- v9) **Weber u. Watson**, Folia haematol. I, 392.
- v10) **W. Müller**, Grenzgeb. d. Med. u. Cir. 1910. XXI.
- v11) **Bachmann**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. XCIV.
- v12) **v. Korányi u. Bence**, Pflügers Arch. 1905. CX, 513.
- v13) **Münzer**, Med. Klinik. 1907.
- v14) **Adam**, Zeitschr. f. klin. Med. 1909.
- v15) **Burton-Opitz**, Pflügers Arch. CXII, 189.
- v16) **E. du Bois-Reymond, Brodie u. Fr. Müller**, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1907.
- v17) **Thoma**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. IC, 505.
- 324) **E. Neumann**, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft. 1868. S. 689; Arch. f. Heilk. 1869. X, 68 u. 220.
- 325) **Bizzozero**, Sul midollo delle ossa, Napoli, 1869; Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1881. p. 128; 1883; Virch. Arch. 1884. VC.
- 326) **Bizzozero u. Torre**, Cbl. f. d. med. Wiss. 1880; Virch. Arch. 1884. VC.
- 327) **Neumann**, Arch. f. Heilk. 1874. XV, 441; Ztschr. f. klin. Mediz. 1881. III, 441.
- 328) **Denys**, La cellule II, 245, IV, 203, 1887. V.
- 329) **O. van der Stricht**, Le développement du sang dans le foie embryonnaire, Liège, 1891. C. r. soc. de biolog. 1875.
- 329a) — C. r. Soc. de Biol. 1895.
- 330) **M. Askanazy**, Verh. d. deutsch. patholog. Gesellsch. 1904.
- 331) **Malassez**, Arch. de physiol. 1882. III, 1.
- 332) **Ranvier**, Traité technique d'histologie, 1889.
- 333) **Hayem**, Arch. de phys. norm. et pathol. 1878 u. 1879.
- 334) **Jolly**, C. r. de la Soc. de Biol. 1906. LXI. 146.
- 335) **Rindfleisch**, Arch. f. mikroskop. Anat. XVII.
- 336) **Howell**, New-York med. Res. 1888; Journal of morphol. Boston. 1891. IV, 57.
- 337) **K. v. Kostanecki**, Anat. Heft. 1892. I.
- 338) **Saxer**, Anat. Hefte. 1896.
- 339) **S. Aschheim**, Arch. f. mikrosk. Anat. 1901. LX.
- 340) **J. Jolly**, Arch. d'anatomie microsc. 1907. T. 9.
- 341) **A. Kölliker**, Ztschr. f. rationelle Med. 1846. IV.
- 342) **E. Albrecht**, Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. München 1904; J. D. München 1902.
- 343) **Eliasberg**, J. D. Dorpat 1893.
- 344) **H. Freiberg**, J. D. Dorpat 1892.

- 345) **R. Heinz**, Ziegl. Beitr. 1901. **XXIX**; Virch. Arch. 1902. **CLXVIII**.
 346) **A. Pappenheim**, Virch. Arch. 1896. **CVL**, 587.
 347) **Weidenreich**, Ergebn. d. Anat. u. Entw. 1905. **XIV**.
 348) **K. Helly**, Die haematopoëtischen Organe etc. Nothnagels Spez. Path. u. Ther. Wien 1906.
 349) **Bloch**, Ziegl. Beitr. 1903. **XXXIV**.
 350) **Kölliker**, Handbuch d. Gewebelehre des Menschen. 1867.
 351) **H. F. Müller**, Deut. Arch. f. kl. Med. 1893. **LI**, 282.
 352) **A. Oppel**, Zentralbl. f. path. Anat. 1892. **III**, 193.
 353) **E. Wertheim**, Ztschr. f. Heilk. 1891. **XII**.
 354) **Pappenheim**, Virch. Arch. 1898. **CLI**, 89.
 355) **Rieux**, Fol. haemat. 1910. **X**.
 356) **Dandy**, American Jour. of Anatomie. 1910.
 357) **W. Erb**, Virch. Arch. 1865. **XXXIV**, 138.
 358) **Renaut**, Arch. de physiol. 1881. **VIII**, 649; Traité d'histologie pratique. 1889.
 359) **Bizzozero**, Arch. f. mikrosk. Anat. 1890. **XXXV**, 424.
 360) **O. Naegeli**, Kongr. f. inn. Med. 1906.
 361) **M. B. Schmidt**, Ziegl. Beitr. 1892. **XI**, 199.
 362) **P. Kuborn**, Anatom. Anzeiger V. 1890. Nr. 10.
 363) **Mollier**, Arch. f. mikroskop. Anatom. 1909. **LXXIII**.
 364) **Askanazy**, Virch. Arch. 1911. **CCV**, 346.
 365) — Münch. med. Woch. 1904.
 366) **Lobenhoffer**, Ziegl. Beitr. 1908. **XLIII**, 124.
 367) **Stöhr**, Physik. med. Gesellsch. Würzburg 1905. Anatom. Hefte. **XXXI**, 409.
 368) **Bizzozero & Salvioli**, Arch. p. le scienze med. **IV**, 49; Zentralbl. f. med. Wiss. 1879.
 369) **Löwit**, Sitzungsber. d. Wien. Akad. Abt. III. 1883. **LXXXVIII**, 356; 1885. **XCII**; 1887. **XCV**.
 370) **A. Pappenheim**, Fol. haemat. 1908. **V**, 511.
 371) **Maximow**, A. f. mikr. Anat. 1909. **LXXIV**, 525; **LXXIII**, 444.
 — Fol. haematol. 1907. **IV**, 86; Sitzber. d. Berl. hämatol. Ges. 1909. **I**.
 372) **Otto**, Pflügers Archiv. 1885. **XXXVI**, 57.
 373) **W. Dantschakoff**, Fol. haem. 1907. **IV**; Arch. f. mikr. Anat. 1909. **LXXIII**, 117
 ibidem. 1909. **LXXIV**, 855.
 374) **Dominici**, C. r. Soc. biol. 1899. **I**. Ser. 11.
 375) **Löw**, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 12.
 376) **F. Pardi**, Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Phys. 1905. **XXII**.
 377) **Freidsohn**, A. f. mikr. Anat. 1910. **LXXV**, 435.
 378) **E. Neumann**, Virch. Arch. 1890. **CXIX**, 385.
 379) **M. Ascoli**, Arch. f. mikr. Anat. **LV**.
 380) **A. Maximow**, Zieglers Beitr. 1907. **XLI**, 122.
 381) **Marta Freudenstein**, Frankf. Ztschr. 1909. **II**, 591.
 382) **E. Gierke**, Festschr. f. Arnold. Zieglers Beitr. 1905.
 383) **E. Masing**, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1911. **LXVI**, 71.
 384) **Ritz**, Folia haemat. **VIII**, 186.
 385) **Aron**, Biochem. Ztschr. 1907. **III**, 23.
 386) **Hösslin**, Ztschr. f. Biolog. 1882. S. 621.
 387) **J. Timofejevsky**, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. patholog. Anatomie. 1895.
 388) **A. v. Domarus**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1908. **LVIII**, 319.
 389) **E. Meyer u. Heineke**, Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 1905 u. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **LXXXVIII**.
 390) **Fr. Freytag**, Zentralbl. f. Physiol. 1908. **XXI**; Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1908. **VIII**, 451.
 391) **Dominici**, Arch. de méd. expér. 1900, 1901.
 392) **Blumenthal u. Morawitz**, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1908. **XCII**.
 393) **Itami**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909. **LX**, 76.
 394) **P. Reckzeh**, Ztschr. f. klin. Med. 1904. **LIV**.
 395) **H. Fischer**, Die myeloische Metaplasie usw. Berlin 1909.
 396) **C. Sternberg**, Verh. d. deutsch. Path. Ges. 1909. **XIII**, 232.
 397) **Assmann**, Ziegl. Beitr. 1907. **XLI**, 565.

- 398) **Kast**, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1903. **LXXVII**.
- 399) **O. Kurpijuweit**, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1903. **LXXVII**, 5.
- 400) **G. J. Baradulin**, Ref. in Fol. haemat. 1910. **IX**, 2. Tl., S. 53.
- 401) **Borissowa**, Virch. Arch. 1903. **CLXXII**, 108.
- 402) **Erdmann**, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1902. **LXXIV**.
- 403) **Scott u. Telling**, Lancet 1905.
- 404) **Swart**, Virch. Arch. 1905. **CLXXXII**.
- 405) **Graetz**, Cbl. f. Path. u. path. Anat. 1909. **XX**. Nr. 7.
- 406) **Marchand**, Münch. med. Wochsch. 1907. S. 636.
- 407) **K. Ziegler**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. **IC**.
- 407a) **Gütig**, Arch. f. mikr. Anat. 1907. **LXX**, 629.
- 408) **Aschoff**, Verhdlg. d. deutsch. path. Gesell. Meraner Tagung 1905.
- 409) **Laudenbach**, Zentralbl. f. Physiolog. 1895. **IX**.
- 410) **Ehrlich**, Charité Annalen 1888. **XIII**.
- 411) **Engel**, Zeitschr. f. klin. Med. **XL**.
- 412) **Steinhaus u. Stordeur**, Arch. de méd. expér. & d'anatomie pathol. 1908. **XX**, 805.
- 412a) **Lucksch u. Stefanowicz**, Fol. haemat. 1908.
- 413) **A. Herz**, Wien. klin. Wochschr. 1908. Nr. 39.
- 414) **Massini**, D. Arch. f. klin. Med. 1911. **CI**.
- 415) **Rindfleisch**, Virch. Arch. 1890. **CXXI**, 179.
- 416) **Kaminer u. Rohnstein**, Berl. klin. Woch. 1900. Nr. 31.
- 417) **F. Micheli**, Verh. d. ital. Kongr. f. inn. Med. 1903 u. Arch. per le scienze med. 1904. **XXXVII**.
- 418) **Askanazy**, Zeitschr. f. klin. Med. **XXVII**.
- 419) **Anna Zwetkoff**, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1911. **IX**, 303.
- 420) **Onaka**, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1911. **LXIX**.
- 421) **Morawitz u. Masing**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **XCVIII**, 301.
- 422) **Rollett**, Mitteil. d. V. d. Ärzte f. Steierm. 1892. S. 97.
- 423) **Cantacuzène**, Ann. Inst. Past. 1900. **T. XIV**.
- 424) **Courmont u. André**, Jour. de Phys. & de Path. gén. 1904. **VI**, 90.
- 425) **Courmont**, Fol. haemat. 1904. p. 389.
- 426) **Engel**, Zeitschr. f. klin. Med. 1904. **LIV**.
- 427) **Carnot u. Deflandre**, C. r. Acad. d. Sc. 1906.
- 428) **A. Weber**, D. Arch. f. kl. Med. 1907. **XCVII**, 165.
- 429) **Welcker**, Ztschr. f. ration. Mediz. 1858. **IV**, 145.
- 430) **J. Daland**, Fortschr. d. Med. 1891.
- 431) **Lesser**, Arch. f. Anat. u. Phys. 1878.
- 432) **Cohnstein u. Zuntz**, Pflüg. Arch. 1884. **XXXIV**, 173 u. 1887. **XLII**, 342.
- 433) **A. Malassez**, De la numération des globules rouges du sang etc. Thèse Paris 1873.
- 433a) **Krüger**, Zeitschr. f. Biolog. **XXVI**, 452.
- 434) **Hayem**, Leçons sur les modifications du sang sous l'influence des agents médicamenteux et des pratiques thérapeutiques rédigées par L. Dreyfus-Brisac 1882.
- 435) **Schwinge**, Pflügers Arch. 1898. **LXXIII**, 299.
- 436) **Anna Pölzl**, Wien. kl. Wchschr. 1910. S. 238.
- 437) **Biernacki**, Zentralbl. f. inn. Med. 1891.
- 438) **Hedin**, Skandin. Arch. f. Physiol. 1891. **II**, 134 u. 360; Pflüg. Arch. 1895. **LX**, 360.
- 439) **v. Jaksch**, Kongr. f. innere Med. 1891. **XVI**, 371.
- 440) **Koeppé**, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895. S. 163; Pflüg. Arch. 1896. **LXII**, 574 u. 1905. **CVII**, 187.
- 441) **Gärtner**, Berl. klin. Wochenschr. 1892.
- 442) **Hamburger**, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1902. **I**, 442 u. 515.
- 443) **Capps**, Journ. of med. Research. 1903. **X**, 367.
- 444) **Ralph Larrabee**, Journ. of med. Res. 1911. **XXIV**, 15.
- 445) **K. v. Müllern**, Grundriß der klinischen Blutuntersuchung. Leipzig-Wien 1909.
- 446) **Czerny**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895. **XXXIV**, 268.
- 447) **O. Hess**, D. Arch. f. klin. Med. 1904. **LXXIX**.
- 448) **Winternitz**, Zentralbl. f. inn. Med. 1893. Heft 9 u. 49.
- 449) **Vaquez**, Bull. et mém. de la Soc. des hôpitaux 1895.
- 450) **Loeper**, C. r. Soc. de Biol. **LV**, 1453.

- 451) **Loeper u. Crouzon**, C. r. Soc. de Biol. 1903. **LV**, 1376.
- 452) **Bertelli u. Falta**, Z. f. klin. Med. 1909.
- 453) **de Albertis**, Rif. med. 1909. Nr. 10.
- 454) **Pick**, Verhandlg. des Kongresses f. inn. Med. 1907.
- 455) **Möller**, Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 1888.
- 456) **Pel**, Kongr. f. innere Medizin. 1907. **XXIV**, 310.
- 457) **Oerum**, Pflügers Arch. **CXIV**, 1.
- 457a) **Danilewky-Selensky**, Pflügers Arch. **LXI**, 264.
- 458) **v. Jaksch**, Dtsch. med. Wochenschr. 1893.
- 459) **Taussig**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1892. **XXX**, 161.
- 460) **Pisarski**, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1908. **XCIII**.
- 461) **Silbermann**, Prager med. Wochenschr. 1907. Nr. 14.
- 462) **Ragazzi**, Arch. di Farmacol. Ref. Fol. haem. 1911. **X**, 324.
- 462a) **Weil**, C. r. Soc. de biolog. 1901. **III**, 4.
- 463) **Schur u. Loewy**, Zeitschr. f. klin. Med. 1906. **XL**, 412.
- 464) **Reinhold**, Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 17.
- 465) **Münzer u. Palma**, Ztschr. f. Heilk. 1894.
- 466) **v. Jaksch**, Die Vergiftungen, Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. **I**, 262.
- 467) **Nashmith u. Graham**, Journal of Phys. 1906. **XXXV**, 32.
- 468) **Stengel**, Journ. of med. Assoc. 1905. **I**, 243.
- 469) **Pappenheim**, Folia haematologica. 1906. **III**, 616.
- 470) **Naunyn**, Korrespondenzblatt f. Schweizer Aerzte. 1872.
- 471) **Krehl**, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1889. **XLIV**, 426.
- 472) **Toenissen**, Blutkörperchenzählung bei gesunden und kranken Menschen. Erlangen 1881.
- 472a) **Fromherz**, Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 1718.
- 473) **Bie u. Maar**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. **IC**, 382.
- 474) **Cohnheim**, Virch. Arch. 1867. **XLI**, 220 u. Allg. Pathologie.
- 475) **Kuhn**, Dtsch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 37; Münch. med. Wochenschr. 1907.
- 476) **Grober**, Verhandl. des Kongresses f. innere Med. 1907. S. 191.
- 477) **Stolzenburg**, Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 16.
- 478) **Senator**, Ztschr. f. klin. Med. 1909. **LVIII**.
- 479) **M. Priese**, Zeitschr. f. experimentelle Pathologie. **V**, 562.
- 480) **Maryan Eiger**, Fol. haemat. 1909. **VII**, 233.
- 481) **Pierre Marie**, Sem. méd. 1895. p. 34.
- 482) **Reinert**, Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 15.
- 483) **Reckzeh**, Zeitschr. f. klin. Medizin. 1905. **LVII**.
- 484) **Weber**, Edinb. med. Journ. 1909. New Ser. Vol. 2.
- 485) **Weber u. Dorner**, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1911. **CII**, 541.
- 485) **Viault**, C. r. de l'Académie des Sciences. 1890. 8. XII; 1891. 2. II; 1892. 27. VI.
- 487) **Paul Bert**, Sur la pression barométrique. Paris 1878.
- 488) **Egger**, Verhandl. d. XII. Kongresses f. inn. Med. 1893. S. 262 u. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1897. **XXXIX**, 426.
- 489) **A. Müntz**, C. r. de l'Académie des Sciences. 1891. 2 février.
- 490) **J. Karcher. E. Veillon u. F. Suter**, Arch. f. experimentelle Pathologie u. Pharmak. 1897. **XXXIX**, 441.
- 491) **Wolff**, Über den Einfluß des Gebirgsklimas auf den Gesunden u. Kranken, Wiesbaden 1895.
- 492) **H. Koeppe**, Verhandl. d. XII. Kongr. f. inn. Medizin. 1893. S. 277; Münch. med. Woch. 1895.
- 493) **Miescher**, Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1893. **XXIII**, 809; u. **Jaquet**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897. **XXXIX**, 464.
- 494) **Mercier**, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1894. Ser. V. T. VI.
- 495) **Armand Campbell**, Ref. Folia haemat. 1904.
- 496) **Weiss**, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1897. **XXII**.
- 497) **Schumburg u. Zuntz**, Pflüg. Arch. 1896. **LXIII**, 461.
- 498) **A. Loewy, J. Loewy, L. Zuntz**, Pflügers Arch. 1897. **LXVI**, 537.
- 499) **Egli Sinclair**, Wien. Med. Blätter. 1895. S. 140.
- 500) **Grawitz**, Charité Annal. **XIX**; Berl. klin. Wochenschr. 1895.

- 501) **N. Zuntz**, Berl. klin. Woch. 1895. S. 748.
- 502) **A. Loewy**, Deutsche med. Woch. 1904. Nr. 4.
- 503) **Abderhalden**, Zeitschr. f. Biol. 1902. **XLIII**, 125; ibidem S. 443.
- 504) **Marti**, Verhandlgn. d. Kongresses f. inn. Med. 1897.
- 505) **A. Gottstein**, Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 20.
Gottstein u. Schröder, Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 27.
- 506) **Meissen**, Münch. med. Wochenschr. 1898. Nr. 4.
- 507) **Jaquet u. Suter**, Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte. 1898.
- 508) **v. Voornveld**, Pflügers Archiv. 1902. **XCII**, 1.
- 509) **C. F. Meyer**, Einfluß des Lichtes im Höhenklima, Inaug.-Dissert. Basel 1900.
- 510) **Armand-Delille u. Mayer**, Soc. de Biol. 25. Oct. 1902.
- 511) **Foà**, Arch. ital. de Biol. 1904. T. 41.
- 512) **Sellier**, Assoc. franç. pour l'avancement des Sciences, Bordeaux 1895; Thèse de Bordeaux 1895.
- 513) **Schaumann u. Rosenquist**, Pflügers Archiv. 1897. **LX**; Zeitschr.f. klin. Medizin. 1898. **XXXV**.
- 514) **Regnault**, C. r. Soc. de Biol. 1892.
- 515) **Fiessler**, D. A. f. kl. Med. 1904. **LXXXI**, 579.
- 516) **Bürker**, Pflügers Arch. 1904. **CV**, 480.
- 517) **Zuntz. Löwy. Müller. Caspari**, Höhenklima u. Bergwanderungen. Berlin 1906.
- 518) **Fr. Müller**, Deut. Med. Zeitung. 1901. Nr. 30.
- 519) **Durig**, Wien. klin. Wochenschr. 1911. S. 619.
- 520) **Moebe u. Alderhalden**, zit. n. Durig.
- 521) **Douglas**, Journ. of physiol. 1910. **XL**, 472.
- 522) **Barkroft**, | zit. n. Durig.
- 523) **Bornstein**, |
- 524) **Doyon u. Morel**, Lyon méd. 1902.
- 525) **Kohlbrugge u. Eijkmann**, zit. nach van Voornveld.
- 525a) **Knoche**, Berliner klin. Wochenschr. 1910. S. 767.
- 526) **Gaule**, Pflügers Arch. 1902. **IXC**, 119.
- 527) **Jolly u. Bensaude**, Travaux du lab. de Ranvier, 1901.
- 528) **v. Schrötter u. Zuntz**, Pflügers Arch. 1902. **XCII**, 479.
- 529) **Malassez**, C. r. Soc. biol. 1874; Progrès méd. 1874.
- 530) **Marestang**, Arch. de méd. navale 1879. S. 401; zit. nach Besançon u. Labbé.
- 531) **Häberlin**, Med. Klinik 1910. Nr. 30.
- 532) **A. Löwy. Fr. Müller. W. Cronheim u. A. Bornstein**, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. 1910. **VII**, 627.
- 533) **Moneyrat**, zit. n. Priese.
- 534) **Vaquez**, C. r. Soc. biol. 1892 u. Bull. et Mém. de la Soc. des Hôpitaux. 1904.
- 535) **Osler**, Am. Journ. of the med. Sciences 1903 u. Brit. med. Journ. 1904.
- 536) **Senator**, Polyzythämie und Plethora, Berlin 1911; Zeitschr. f. klin. Med. **LX**.
- 537) **Türk**, Wien. klin. Wochenschr. 1904. S. 161.
- 538) **Hnátek**, ref. Fol. haemat. 1910. **X**, 205.
- 539) **Rencki**, Ref. Fol. haemat. 1908. **VI**, 293.
- 540) **Blumenthal**, Arch. de méd. exp. 1907. **XIX**, 5.
- 541) **Westenhöffer**, Deutsche med. Wochenschr. 1907.
- 542) **E. Meyer**, Therap. Monatshefte 1908. S. 630.
- 543) **W. Pfeiffer**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. **XC**.
- 544) **Gläbner**, Wien. klin. Wochenschr. 1906. S. 1475.
- 545) **Cominotti**, Wien. klin. Wochenschr. 1900.
- 546) **Münzer**, Münch. med. Wochenschr. 1908.
- 547) **Bence**, Zeitschr. f. klin. Med. 1906. **LVIII**.
- 548) **Umber**, Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 247; Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909. **V**, 429.
- 549) **Gordon**, Zeitschr. f. klin. Med. 1909. **LXVIII**.
- 550) **Parkes Weber**, Fol. haemat. 1908.
- 551) **Acland**, zit. n. Weber.
- 551) **Boukott u. Douglas**, zit. n. Weber.
- 552) **Ad. Loewy**, Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 30.

- 553) **Hutchinson u. Miller**, *Lancet*, 1906. I.
- 554) **Löw u. Popper**, *Wien. klin. Wochenschr.* 1908.
- 555) **Weber u. Watson**, *Brit. med. Journ.* 1904. Ref. *Fol. haemat.* 1904.
- 555a) **Brewer**, *Wiener Ges. f. innere Med.* 1903. 8. Dezbr.
- 556) **Uhthoff**, *Deutsche med. Wochenschr.* 1906. S. 1843.
- 557) **R. Stern**, *Med. Klinik* 1908. Nr. 2.
- 558) **J. Lange**, *Med. Klinik* 1910. Nr. 23.
- 559) **Nicola**, *Journ. of med. Assoc.* 1908, Nr. 21. Ref. *D. med. Woch.* 1908, S. 2322.
- 560) **Saundby**, *Brit. med. Journ.* 1907.
- 561) **Geisböck**, *Arch. f. klin. Medizin.* LXXXIII.
- 561a) **W. Pfeiffer**, *Deutsches Arch. f. klin. Med.* XC.
- 562) **Zaudy**, *Münch. med. Wochenschr.* 1904. Nr. 27.
- 562a) **Preiss**, *Mitt. a. d. Grenzgebieten.* XIII.
- 563) **Fainschmied**, *Fol. haemat.* 1908. pag. 301.
- 564) **Lommel**, *Deutsches Arch. f. klin. Med.* XCII, 81.
- 565) **Tangl**, *Arb. a. d. pathol. Institut in Tübingen*, 1908. VI.
- 566) **v. Bergmann**, *Berl. klin. Wochenschr.* 1910. S. 362.
- 567) **Morawitz u. Röhmer**, *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1908. XCIV.
- 568) **Magnus-Levy**, *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn.* 1904. LII.
- 569) **L. Zuntz**, *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn.* 1910. XC.
- 570) **Zangemeister**, *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn.* 1903. XLIX.
- 571) **Payer**, *Arch. f. Gynäk.* 1904. LXXI.
- 572) **Rendu u. Vidal**, *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux* 1. 1899.
- 573) **Moutard-Martin et Lefas**, *Bull. de la Soc. des hôpitaux* 1899. pag. 547.
- 574) **Pappenheim**, *Fol. haemat.* 1911. X; II. Abt. S. 202, Anm.
- 575) **Luce**, *Med. Klinik* 1904. S. 122.
- 575a) **R. Heß**, *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1909. XCV.
- 576) **N. Schneider**, *Wiener klin. Wochenschr.* 1907. S. 413. u. 824.
- 577) **Hirschfeld**, *Med. Klinik* 1906. *Berl. klin. Wochenschr.* 1907.
- 578) **Rubinstein**, *Fol. haemat.* 1908. VI, 302.
- 579) **Rosin**, *Fol. haemat.* 1909. VII, 197.
- 580) **C. Winter**, *Med. Klinik* 1908. Nr. 27.
- 581) **Pappenheim**, *Fol. haematol.* 1910. IX, 177 u. *Fol. haematol.* V, 758.
- 581a) **H. Hirschfeld**, *Die Deutsche Klinik am Ende usw.* XII, 247.
- 582) **Eijkmann**, *Virch. Arch.* CXXXVI.
- 583) **Gryns**, *Virch. Arch.* CXXXIX.
- 584) **Schönenberger**, *I. D. Berlin* 1898, zitiert nach Grawitz.
- 585) **Grawitz**, *Berlin. kl. Wochenschr.* 1900. Nr. 9.
— *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* 1900. IV.
- 586) **Plehn**, *Deutsche med. Wochenschr.* 1899. Nr. 28/30.
- 587) **Grawitz**, *Deutsche Medizin. Wochenschr.* 1899. Nr. 36; *Berl. klin. Wochenschr.* 1900. Nr. 9; *Verh. d. Berl. mediz. Gesellsch.*
- 588) **Biernacki**, *Zeitschr. f. klin. Med.* 1904. LIII, 94.
- 589) **Panum**, *Virch. Arch.* 1864. XXIX, 241.
- 590) **Senator, Müller in Fr. Müller, Munk, Senator, Zuntz u. Lehmann**, *Virch. Arch.* 1893. CXXXI. Suppl.-Bd.
- 591) **Grawitz**, *Berl. klin. Wochenschr.* 1895. Nr. 48.
- 592) **Kieseritzky**, *Deutsche Ärztezeitung* 1902, zit. nach Grawitz, *klin. Path. d. Blutes.*
- 593) **Hutyra u. Marek**, *Spez. Pathol. u. Therap. der Haustiere.* Jena 1906.
- 594) **Quincke**, *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1877. XX, 1.
- 595) **Stöltzner**, *Med. Klinik.* 1909. Nr. 22/26.
- 596) **Bunge, Abderhalden, Häuserman**, zit. nach **E. Meyer** „Über die Resorption und Ausscheidung des Eisens, Ergebnisse d. Physiologie“. 1906. V, 703.
- 597) **Fr. Kraus**, *Zeitschr. f. klin. Med.* XXII, 449; *Lubarsch-Ostertag-Ergebn.* III. 1896.
— *Die Ermüdung als Maß der Konstitution.* *Bibl. med.* 1898. III, 1.
- 598) **L. Mohr**, *Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie.* 1906. II, 435.
- 599) **v. Noorden**, *Pathologie des Stoffwechsels.* 1893.
- 599a) **H. Strauss**, *v. Noordens Handbuch der Pathol. des Stoffwechsels.* Berlin 1906. I, 881. *Blutkrankheiten.*

- 600) **Immermann**, Anämie, Ziemssens Hdb. d. spez. Path. u. Ther. **XIII**, 1.
- 600a) **Inagaki**, Zeitschr. f. Biol. 1907. N. F. **XXXI**, 77.
- 600b) **Bierfreund**, Archiv f. klin. Chir. **XCI**, 1891.
- 601) **Neumann**, Berl. klin. Wochenschr. 1877. Nr. 47 u. Zeitschr. f. klin. Med. 1881. **III**.
- 602) **Litten u. Orth**, Berl. klin. Wochenschr. 1877. Nr. 51.
- 603) **Lyon**, Virch. Arch. **LXXXIV**, 207.
- 604) **Biermer**, 42. Naturf.-Vers. Dresden 1858; Corresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1872. S. 14.
- 605) **Cohnheim**, Virch. Arch. 1876. **LXVIII**.
- 606) **Quinke**, Perniziöse Anämie, Volkmanns Sammlung. 1876. Nr. 100.
- 606a) — Arch. f. klin. Med. **XXXIII**, 21.
- 607) **Eichhorst**, Über perniziöse Anämie, Leipzig 1888.
- 608) **Ehrlich**, Internist. Kongr. 1892.
- 609) **William Hunter**, Severest Anaemias, their infective nature etc. London 1909.
- 610) **Pye Smith**, Virch. Arch. **LXV**, 507.
- 611) **C. S. Engel**, Verh. d. Kongr. f. innere Med. 1895.
- 612) **v. Strümpell**, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten, Leipzig.
- 613) **Rake**, J. of pathol. 1894. **III**, 107; zit. nach Peiper, Lubarsch-Ostertag. **III**. 1895.
- 614) **Perroncito**, Compt. rend. **XC**. Nr. 23.
- 615) **Grassi**, Arch. per le scien. med. 1879. **III**, Nr. 20.
- 616) **Leichtenstern**, Deutsche med. Wochenschr. 1897 u. Wiener klin. Rundschau 1898.
- 616a) **Looss**, Zentrbl. f. Bakt. u. Paras. 1904. **XXXV**, 752.
- 616b) **Loeb u. Smith**, ibidem 1904. **XXXVII**, 93.
- 617) **Brandenburg**, Med. Klinik. 1908. S. 328.
- 618) **Tenholt**, Zeitschr. f. Medicinalbeamte. 1903. S. 297; Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 563.
- 619) **Gabby u. Nadala**, Gaz. d. osped. Nr. 48. 1901.
- 620) **Zinn u. Jacoby**, Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 36. 1898. Nr. 43.
- 621) **Petri**, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 436.
- 622) **Bohland**, Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 46.
- 623) **Rosenquist**, Zeitschr. f. klin. Med. 1903.
- 624) **A. Boycott**, Brit. med. Journ. 9. Nov. 1907. Ref. Fol. haem. 1908. **V**. 764.
- 625) **Zappert**, Wiener klin. Wochenschr. 1892. S. 347.
- 625a) **Lichtheim**, Kongr. f. inn. Med. 1887.
- 625b) **Minnich**, Zeitschr. f. klin. Med. **XXI** u. **XXII**.
- 625c) **Nonne**, Arch. f. Psych. u. Neurol. 1893. S. 421.
- 625d) **Goebel**, Mitt. a. d. Hamburger Staatskrankenanst. 1898.
- 625e) **Marburg**, Wiener klin. Wochenschr. 1900. Nr. 29.
- 626) **Stühlen**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1894. **LIV**, 248.
- 627) **Damaskin**, Arbeit. a. d. pharmakol. Institut zu Dorpat. 1891.
- 628) **Hunter**, Infective nature and aetiology of pern. Anaem. Lancet 1905. **I**, 283.
- 629) **L. Syllaba**, Arch. gén. de médec. 1904 u. Fol. haemat. **I**.
- 629a) **v. Stejskal**, Wiener klin. Wochenschr. 1909. S. 661.
- 630) **Rumpf**, Berl. klin. Wochenschr. 1901.
- 630a) **Rumpf u. Dennstedt**, Zeitschr. f. klin. Med. **LVIII**, 84.
- 631) **Pappenheim**, Fol. haemat. Proleg. 1910. **X**, 217.
- 632) **Cabot**, Bost. med. Journ. 1896.
- 633) **Geelmuyden**, Virchow Arch. 1896. **CV**.
- 634) **C. Sternberg**, Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1907. **X**, 114.
- 635) **Kerschensteiner**, Münch. med. Wochenschr. 1905.
- 636) **Marchand**, Verh. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 1907. **X**, 125.
- 637) **Schaumann u. Tallqvist**, Deutsche med. Wochenschr. 1898. vergl. Nr. 282.
- 638) **F. H. Hoffmann**, Vorlesungen über allgem. Therapie. 1. Aufl. 1885.
- 638a) **Reyher**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1886. **IXL**, 31.
- 639) **Isaak u. v. d. Velden**, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 982.
- 640) **Schapiro**, Zeitschr. f. klin. Med. 1888. **XIII**.
- 641) **Neubecker**, Bothriocephalus-Anämie ohne Bothriocephalus, I.-D. Königsberg 1898.
- 642) **Neusser**, Wiener klin. Wochenschrift. 1899. S. 388.
- 643) **Fr. Müller**, Fall von Bothriocephalus-Anämie. Charité-Annalen 1889.

- 644) **Runeberg**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1887. **XLI**.
- 645) **H. Schmidt**, Beiträge z. klin. Med., Festschrift f. Senator. Berlin 1904. S. 359.
- 646) **Dirksen**, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 39.
- 647) **Regina Kahane**, Corresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1907. S. 235.
- 648) **Sandler**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 95.
- 649) **Demme**, Berl. klin. Wochenschr. 1883. Heft 16.
- 650) **Fenwick**, Lecture on atrophy of the stomach. The Lancet 1877.
- 651) **Nothnagel**, Deutsch. Arch. f. Klin. Med. **XXIV**, 353.
- 652) **Bloch**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903. **LXXVII**.
- 653) **Faber u. Bloch**, Zeitschr. f. klin. Med. **XL**, 17.
- 654) **Berger u. Iwaho Tsuchiya**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1909. **XCVI**.
- 655) **Grafe u. Römer**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1909. **XCVI**,
- 656) **Morgenroth u. Reicher**, Charité-Annalen. 1908. **XXXIII**.
- 657) **Reicher**, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 41 u. 42.
- 658) **Gusserow**, Arch. f. Gyn. 1871. **II**.
- 659) **Caruso**, Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. 1904. N. F. Nr. 378.
- 660) **Zeri**, Il Policlinico. 1905.
- 661) **C. S. Engel**, Zeitschr. f. klin. Med. 1908. **LXV**.
- 662) **H. Hirschfeld**, Berl. klin. Wochenschr. 1906. S. 545.
- 663) **Avellani**, Gaz. degli ospidale. 1905.
- 664) **Charleton**, Journ. of med. Research **VIII**. Nr. 2.
- 665) **H. Hirschfeld**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **XCII**, 482.
- 666) **Morawitz**, Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 767.
- 667) **Herz**, Wiener klin. Wochenschr. 1908.
- 667a) **Aubertin**, Sem. méd. 1908, Fol. haem. 1910. **IX**, 202.
- 668) **Morawitz u. Rehn**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908. **XCII**.
- 669) **E. Schwarz**, Zeitschr. f. Heilk., Abt. f. path. Anat. **XXII**, 294.
- 670) **v. Jaksch**, Zeitschr. f. Heilk., Abt. f. inn. Med. **XXII**, 259.
- 671) **Nauwerck u. Moritz**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905. **LXXXIV**.
- 672) **Senator**, Zeitschr. f. klin. Med. **LXXXII**, 423.
- 673) **Rubinstein**, Zeitschr. f. klin. Med. 1901. **XLII**.
- 674) **Vaquez u. Aubertin**, Soc. méd. des hôpitaux. 1904; Fol. haemat. 1904. pag. 584.
- 675) **Panum**, Virch. Arch. 1863. **XXVII**.
- 676) **Ponfick**, Virch. Arch. 1875. **LXII**.
- 677) **Schultz**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905. **LXXXIV**.
- 678) **C. A. Ewald**, Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 45 u. 1896. Nr. 10.
- 679) **Morawitz**, Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 16.
- 680) **H. Rieder**, Beiträge zur Kenntnis der Leukozytose und verwandter Zustände des Blutes. Leipzig 1892.
- 681) **M. Litten**, Berl. klin. Wochenschr. 1877. S. 257 u. 1883. Nr. 27; Verh. d. XI. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1892.
- 681a) **Levy**, Fol. haemat. **IX**. Arch. 38.
- 682) **Frese**, Arch. f. klin. Med. **LXVIII**, 387.
- 683) **Epstein**, Zeitschr. f. klin. Med. 1895. **XXX**.
- 684) **Israel-Leyden**, Berl. klin. Wochenschr. 1890. S. 231.
- 684a) **Braun**, Wiener med. Wochenschr. 1896. Nr. 12.
- 685) **v. Leube**, Deutsche Klinik. 1902 u. 1903.
- 686) **Gumprecht**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1896. **LVII**, 523.
- 687) **Mosse**, Folia haematol. **VII**, 408; Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 49.
- 688) **H. v. der Wey**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1896. **LVII**, 287.
- 689) **Pappenheim**, Zeitschr. f. klin. Med. **XXXIX**, **XLVII** u. **LII**.
- 690) **Carducci**, Folia haematol. 1909. **VIII**, 335.
- 691) **Banti**, Zentralbl. f. allg. Pathol. 1904. **XV**.
- 692) **Parkes Weber**, Virch. Arch. 1904. **CLXXIV**.
- 693) **Mattiolo**, Les leucanémies, Folia haemat. 1905. p. 657.
- 694) **Hitschmann u. Lehdorff**, Zeitschr. f. Heilkunde. 1903.
- 694a) **Hirschfeld**, Fol. haemat. 1906. **III**, 332.
- 695) **Bingel u. Belke**, Frankfurter Zeitschr. 1910. **IV**, 87.
- 696) **C. F. Teeter**, J. of Americ med. Assoc. 1907. **XLVIII**. Ref. Fol. haemat. **VII**, 413.

- 697) **A. Herz**, Die akute Leukämie. Wien 1901.
- 698) **Hynek**, Klin. therap. Wochenschr. 1907; Ref. Fol. haem. 1909. **VII**, 416.
- 699) **Arneth**, Münch. med. Wochenschr. 1905.
- 700) **Masing**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908. **XCIV**, 377.
- 701) **Drysdale**, Fol. haem. 1909. **VII**, 409.
- 702) **Inada**, Mitt. d. med. Fak. Tokio 1907, Ref. Fol. haem. 1909. **VII**, 413.
- 703) **v. Jaksch**, Wr. klin. Wochenschr. 1889. S. 435.
- 704) **Monti u. Berggrün**, Die chronische Anämie im Kindesalter. Leipzig 1892.
- 705) **Luce**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904. **LXXVII**, 215.
- 706) **Lehndorff**, Wien. med. Wochenschr. 1906.
- 707) **Sternberg**, Wien. klin. Wochenschr. 1908.
- 708) **M. Labbé u. A. Delille**, Soc. méd. des hôpitaux, 6. II. 1908. Zitiert n. Besançon u. Labbé (vergl. 136).
- 709) **Lüdke u. Schüller**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. **CI**, 512.
- 710) **R. Paltauf**, Lubarsch-Ostertag Ergebn. 1896. **III**.

VII. Die Pathologie der weißen Blutkörperchen.

Von Carl Sternberg (Brünn).

I. Morphologie und Biologie.

Seit Ehrlich werden unter den weißen Blutkörperchen nach der Form (bezw. Zahl) der Kerne und nach der Beschaffenheit des Protoplasmas, d. h. nach dem Vorhandensein und mikrochemischen Verhalten von Körnelungen, Granulationen in demselben, verschiedene Arten unterschieden.

Im normalen Blute des erwachsenen Menschen kommen folgende Zelltypen vor:

1. Lymphocyten. Zellen etwa von der Größe der roten Blutkörperchen, mit einem runden oder leicht ovalen, intensiv färbbaren Kerne mit wenig Struktur und schmalem Protoplasmasaum, so daß vielfach scheinbar freie Kerne vorliegen, oder nur an einem Teile der Peripherie ein Protoplasmasaum erkennbar ist — kleine Lymphocyten. Bei einzelnen Formen ist das Protoplasma etwas breiter — große Lymphocyten. Es ist durchwegs basophil, bei Triacidfärbung nicht gekörnt. Hingegen erscheinen bei Färbung nach der Romanowskyschen Methode bisweilen in einem Teile der Lymphocyten, namentlich in größeren Formen, rötlich gefärbte Körnchen in wechselnder Zahl im Protoplasma (Azurgranula), die aber keine echten Granula darstellen (Ehrlich, Türk). Bei der Altmann-Schriddeschen Färbung bezw. bei ihrer Modifikation nach Freifeld⁵⁹⁾ treten in einer den Kern umgebenden Zone gelblich-weiße bis karmoisinrote Körnchen oder Stäbchen auf (fuchsinophile Granula). Die Lymphocyten machen beim Erwachsenen etwa 20—30% aller Bltkrp. aus.

Bei feuchter Fixation treten nach Marchand^{137a)} die Größendifferenzen der Lymphocyten bei weitem nicht so beträchtlich hervor wie im Trockenpräparat, weshalb Marchand geneigt ist, für das Trockenpräparat teilweise Kunstprodukte anzunehmen.

2. Große mononukleäre Leukocyten und Übergangsformen. Erstere sind etwa 2—3mal so groß als r. Bltkrp., haben einen großen ovalen, meist exzentrisch gelegenen, schwach färbbaren Kern und ein basophiles, bei Triacidfärbung nicht gekörntes Protoplasma. Mit der Romanowskyfärbung lassen sich auch in diesen Zellen die Azurgranula darstellen. Die Übergangs-

formen unterscheiden sich von diesen Zellen dadurch, daß ihr Kern mehr weniger eingebuchtet ist und bei Triacidfärbung im Protoplasma spärliche neutrophile Granula darstellbar sind. Die großen mononukleären Leukocyten und Übergangsformen machen ungefähr 3—5% aller weißen Blutkörperchen aus.

3. Polymorphkernige (sogenannte polynukleäre) neutrophile Leukocyten besitzen einen mehrfach gebuchteten und eingeschnürten und dadurch vielgestaltigen Kern, der innerhalb der Blutbahn nur selten zerfällt, wie dies bei den Zellen des Eiters die Regel ist; daher ist die Bezeichnung polymorphkernige Leukocyten die richtigere. Der Kern dieser Zellen ist intensiv färbbar. Das Protoplasma enthält reichlich feine Körnchen, die bereits im nativen Präparate, namentlich aber bei Untersuchung im ultravioletten Lichte (H. von Schrötter²⁰⁴), Grawitz und Grüneberg⁶⁹) sichtbar sind und bei der Triacidfärbung neutrophil gefärbt erscheinen; sie machen etwa 70% aller w. Blkrp. aus. (Über die Arnethschen Kernstudien vgl. später.)

4. Polymorphkernige, eosinophile oder acidophile Leukocyten. Ihr Kern ist schwächer färbbar und weniger gelappt, plumper als jener der neutrophilen Leukocyten. Das Protoplasma enthält grobe, kugelige, stark lichtbrechende, glänzende, mit Eosin leuchtend rot färbbare Körnchen; ihre Zahl beträgt 1—4% aller Leukocyten. Nach Zappert^{243a}) schwankt sie bei gesunden Erwachsenen zwischen 0,67 und 11%, bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr beträgt sie bis 19,5%.

5. Polymorphkernige, basophil granulierte Leukocyten = Mastzellen. Sie haben einen gelappten, blaß färbbaren Kern. Ihr Protoplasma enthält ungleich große, basophile, in Wasser leicht lösliche, daher nur mit bestimmten Färbemethoden darstellbare Granula, die sich metachromatisch färben. Dieselben werden von Pappenheim und Weidenreich als Degenerationsprodukte (des Protoplasmas, bezw. des Kernes) gedeutet, welcher Auffassung Türk^{223a}) entgegentritt. Diese Zellen bilden höchstens $\frac{1}{2}$ % der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen.

In der Einteilung Ehrlichs werden mithin die ungranulierten Blutzellen von den granulierten Zellen, Granulocyten, unterschieden und nur letztere als Leukocyten bezeichnet. Dadurch aber, daß in der älteren Literatur und vielfach auch heute noch der Name Leukocyten synonym mit weißen Blutkörperchen gebraucht wird, entstehen manche Mißverständnisse; eine neue gemeinsame Bezeichnung für alle weißen Blutkörperchen wäre demnach wünschenswert.

Die verschiedenen **Leukocytengranula** unterscheiden sich voneinander durch ihr färberisches Verhalten sowie durch ihre Form und Löslichkeit. Während gewisse Granulationen — die eosinophile und die Mastzellengranulation — der ganzen Wirbeltierreihe vom Frosch bis zum Menschen gemeinsam sind, bestehen Spezialgranula, die für bestimmte Tierarten charakteristisch sind: so die neutrophile Granulation für den Menschen, Affen, Hund, Schwein; die pseudoeosinophile Granulation für Kaninchen und Meerschweinchen; kristallförmige, durch starke Oxyphilie ausgezeichnete Granula bei Vögeln. Bei einzelnen Tierarten, wie bei manchen Amphibien, Reptilien und Fischen fehlen derartige Spezialgranula. Nach Werzberg²³⁶) sind bei den Amphibien die Haupt- und Spezialzellen ungekörnte Leukocyten, bei den Reptilien überwiegen im Blute eosinophil gekörnte Leukocyten, bei den Fischen (Teleostiern) feinkörnige oxyphile Granulocyten. Bei der Maus liegen hinsichtlich der Spezialgranula widersprechende Angaben vor (Hirschfeld, F. Müller). (Literatur

über das Blut der Kaltblüter vgl. bei Pappenheim¹⁶⁸), Werzberg²³⁶.) Furno^{59b}) stellte Untersuchungen über die Spezialgranula bei verschiedenen Tieren an und fand, daß dieselben beim Meerschweinchen nicht amphophil im Sinne Ehrlichs, sondern oxyphil sind, desgleichen beim Kaninchen (hier können sie nach wie vor als pseudoeosinophil bezeichnet werden); Hund, Katze, weiße Maus und Ratte haben neutrophile Spezialgranula.

Der Nachweis von Granulationen in den Lymphocyten durch Schridde ist noch kein Grund, die Ehrlichsche Einteilung der farblosen Blutzellen in granulierte und ungranulierte Zellen fallen zu lassen. Auch Beckton²⁰) konnte mit bestimmten Färbungsmethoden Granula in den Lymphocyten und Plasmazellen darstellen. Grawitz⁶⁷) mahnt allerdings bezüglich der Schriddeschen Lymphocytengranula zur Vorsicht, da durch Einwirkung chemischer Stoffe, z. B. der Fixationsmittel, Ausfällungen von flüssigen Eiweißsubstanzen entstehen könnten, welche Granulationen vorzutäuschen imstande sind. Auch Schaffer^{19a}) (einschlägige Literatur) mißt der Schriddeschen Granulation der Plasmazellen keine zu große Bedeutung bei. Diese Frage ist einstweilen noch unentschieden. Daß die in den Lymphocyten dargestellten Körnelungen sicher von den Ehrlichschen Zellgranulis vollständig verschieden sind, geht bereits daraus hervor, daß letztere auch ohne Färbung, bei Untersuchung im ultravioletten Lichte sichtbar sind. Allerdings fand Jagič⁹²) bei Dunkel-feldbeleuchtung auch in den Lymphocyten Granula, die er für identisch mit den Azurgranulis und den Schriddeschen Granulationen hält.

Für die besondere Stellung der Ehrlichschen Leukocytengranula und damit für die Sonderstellung der Leukocyten = Granulocyten gegenüber den Lymphocyten sprechen aber nicht nur ihr morphologisches Verhalten, sondern auch ihre Spezifität und ihre gleich zu besprechende Bedeutung als Fermentträger und die teilweise darauf beruhende funktionelle Differenz zwischen Lymphocyten und Leukocyten, ferner das verschiedene Verhalten der einzelnen Arten granulierter Zellen gegenüber chemotaktischen Reizen (ihre „chemotaktische Reizempfindlichkeit“), ebenso ihre im Sinne der dualistischen Auffassung verschiedene Histogenese und das gesetzmäßige differente Verhalten der einzelnen Zellarten bei den verschiedenen Erkrankungen des Blutes, respektive der blutbildenden Organe.

Nach Ehrlich stellen die Leukocytengranula Stoffwechselprodukte der spezifischen Zelltätigkeit dar, die dazu bestimmt sind, an die Umgebung abgegeben zu werden. Jede Granulation ist für die betreffende Zellart spezifisch, wirklicher Übergang einer Granulaart (über eine scheinbare Ausnahme vgl. unten) in eine andere kommt niemals vor. Ebenso ist jede Zelle immer nur Trägerin einer spezifischen Granulation. Gegen diese Auffassung wurde von verschiedenen Seiten Widerspruch erhoben. So entstehen nach Arnold⁴) und seinen Schülern (Hesse⁷⁹) u. a.) die Granula durch Umwandlung von Plasmosomen, stellen also Zustandsbilder des jeweiligen Funktionszustandes der betreffenden Zelle dar. Die genannten Autoren stützen sich hierbei namentlich darauf, daß in einer und derselben Zelle bisweilen verschiedene Granula vorkommen können. Dieses Verhalten wurde von Ehrlich schon früher bei jugendlichen, unreifen Zellen festgestellt, deren wasserreichere Granulation zunächst eine Affinität zu basischen Farbstoffen hat und erst mit zunehmender Reifung der Zellen ausgesprochen eosinophil oder neutrophil wird. Im normalen Blute des Erwachsenen finden sich aber solche Zellen nicht, doch können bei gewissen pathologischen Zuständen unreife Zellen mit verschiedenen Granulationen in das Blut übertreten.

Andere Einwände gegen die Ehrlichsche Lehre von der Spezifität der Leukocytengranula bilden die Angaben über verschiedene Färbbarkeit der neutrophilen Granula, z. B. von Marino¹⁴⁰), Mosse¹⁵³), May und Grünwald¹⁴⁶), Janowski (Zellen im gonorrhoeischen Eiter) usw. Dominici⁴⁵) beobachtete eine Umwandlung von Lymphocyten in neutrophile, amphophile, acidophile oder basophile polynukleäre Leukocyten, eine Beobachtung, die von Pappenheim¹⁶⁷) bestätigt wird. Auch Buchanan³²) beschreibt Übergänge zwischen neutrophiler und eosinophiler Granulation in Myelocyten (einkernigen granulierten Leukocyten, vgl. später). Ganz besonders wird aber die Spezifität der eosinophilen Zellen von manchen Untersuchern in Frage gestellt, indem sie diese Granulation durch eine Art Phagocytose, durch Aufnahme und Umwandlung verschiedener Eiweißprodukte, hämoglobinhaltiger Zerfallsprodukte roter Blutkörperchen etc. entstehen lassen (Saccharoff¹⁹⁰), Weidenreich²³²), Dominici⁴⁵) u. a.). Namentlich die Ansicht von St. Klein¹⁰⁶) und Weidenreich²³²) über die Entstehung der eosinophilen Leukocyten (durch phagocytäre Aufnahme von Erythrocytenrümmern) wird von mehreren Autoren akzeptiert und vertreten, von anderen aber, z. B. neuerdings von Stäubli²¹²) eingehend widerlegt und mit Recht zurückgewiesen. Stäubli faßt vielmehr die eosinophilen Zellen im Sinne Ehrlichs als von Haus aus differente Zellen mit einer eigenen spezifischen Funktion auf. Überdies bilden die Untersuchungen der genannten Autoren keinen zwingenden Beweis gegen die Spezifität der eosinophilen Granula.

Diese Beobachtungen würden auch die Deutung zulassen, daß es zweierlei, histogenetisch verschiedene Arten acidophiler Zellen gibt (hämatogene und histogene Zellen), die morphologisch und tinktoriell sehr ähnlich sind, ohne deswegen wesensgleich zu sein. Zu dieser Vermutung führen auch die bei der histologischen Untersuchung verschiedener Gewebe und Organe (Thymus, Milz) nicht selten zu beobachtenden lokalen Anhäufungen von eosinophilen Zellen ohne Vermehrung dieser Zellart im Blute (vgl. später).

Für die Spezifität der verschiedenen Arten granulierter Zellen sprechen auch die Befunde von Emil Schwarz²¹¹), der bei experimentell (durch Toxininjektionen) erzeugten Knochenmarksproliferationen nachweisen konnte, daß jede Zellart, auch die verschiedenen granulierten Knochenmarkszellen sich durch Mitose vermehren, also ihre eigene Generation haben, und daß eine Reifung von Lymphocyten zu granulierten Zellen, beziehungsweise von granulierten Zellen einer Art zu einer anderen Art nicht stattfindet. Ebenso vermochte Helly⁷⁵) nachzuweisen, daß die verschiedenen Arten weißer Blutkörperchen gegenüber Infektionserregern jeweils verschiedene Veränderungen, teils funktioneller, teils degenerativer Natur aufweisen.

Alle diese Beobachtungen sprechen wohl für die heute ziemlich allgemein anerkannte Spezifität der verschiedenen Arten Ehrlichscher Leukocytengranulationen, doch wäre vielleicht eine Trennung derselben nach ihrem grobmorphologischen Verhalten zweckmäßiger als nach ihrem bisweilen wechselnden tinktoriellen Verhalten (vgl. Marino: „Groß- und kleinkörnige Granulation“, Sternberg, Nägeli).

In einer während der Drucklegung dieses Artikels erschienenen Arbeit erklären Decastello und Krjukoff^{42a}) die Leukocytengranula „als verschiedenartig umgewandelte Segmente der karyogenen Protoplasmafasern“.

Im Anschlusse an die Granulierung der Leukocyten sei die Jodophilie erwähnt. Sie besteht darin, daß unter Umständen die granulierten Leukocyten

des Blutes sich bei Jodeinwirkung teils diffus braunrot färben, oder eine Einlagerung umschriebener, braunroter Schollen und Körner verschiedener Größe in ihrem Protoplasma erkennen lassen, wie solche sich in diesen Fällen oft auch extrazellulär finden. Normalerweise ist diese Jodempfindlichkeit der Leukocyten nicht vorhanden (Ehrlich), wohl aber bei fortschreitenden Eiterungsprozessen, dann bei der krupösen Pneumonie, aber auch bei anderen Infektionskrankheiten und bei Bluterkrankungen (Gabritschewski⁶⁰), Hofbauer⁶¹), Wolff-Eisner usw.), beim Diabetes und manchen anderen Zuständen, z. B. Frakturen, Blutergüssen, Knochenoperationen, Chloroformnarkose, etc. Kleinste extrazelluläre braune Körnchen treten nach Jodbehandlung der Präparate allerdings schon normalerweise in geringer Zahl auf. Eine deutliche intrazelluläre Jodreaktion (selbst auch an wenigen Leukocyten) gestattet aber nach Goldberger und Weiß^{64a}) den Schluß auf Bestehen eines fortschreitenden Eiterungsprozesses; ist ein pneumonischer Prozeß vorhanden, so sei dieser Schluß nicht zulässig. Ebenso spricht nach Locke^{124a}) eine ausgeprägte Reaktion für das Vorhandensein eines Eiterherdes. Worauf die Jodophilie der Leukocyten beruht, ist nicht völlig entschieden.

Nach Ehrlich^{48a}), Gabritschewski⁶⁰) u. a. handelt es sich um eine Glykogenreaktion; Czerny³⁹) faßte dieselbe seinerzeit als eine Amyloidreaktion auf.

Goldberger und Weiß^{64a}) halten es auf Grund der Versuche Gabritschewskis (intensive Jodreaktion der Leukocyten nach Injektion von Pepton in die Blutbahn) und Hofmeisters (wirkliche Peptonbildung in Eiterherden) für möglich, daß die Jodreaktion der Leukocyten einer Substanz eigentümlich sei, die aus dem im Eiterherd gebildeten und von hier resorbierten Pepton hervorgegangen ist; andererseits könne aber die jodempfindliche Substanz, namentlich soweit sie bei Gewebszertrümmerung entstehe, auch aus anderen Derivaten des Zellzerfalles hervorgehen.

Hier sei auch einer neueren Beobachtung von O. Porges¹⁷⁷) gedacht, derzufolge bei Einwirkung von Lugolscher Lösung auf Leukocyten (am besten Exsudatzellen, z. B. aus dem Meerschweinchenperitoneum) aus dem Protoplasma der polymorphkernigen Zellen eine größere oder kleinere Blase austritt, die sich mit der Jodlösung blaßviolett färbt. Dieser Befund erinnert in mancher Beziehung an die Kurloffschen¹¹²) Sekretvakuolen, doch ist es fraglich, ob beide Befunde identisch sind. (Zu letzteren vgl. Ferrata⁵⁵), Schilling¹⁹⁴.)

Im Anschluß hieran seien die sudanophilen Leukocyteinschlüsse erwähnt. Nach Cesaris Demel „bleiben nach jedem Eiterungsprozeß Eiterkörperchen im Blut zurück, d. h. Leukocyten, welche ein Protoplasma besitzen, das mit großen fetten Körnerbildungen überfüllt ist und dessen Kern entweder verschwunden oder schwach färbbar ist“ (Chiarolanza^{38a}). Der Nachweis dieser Fettkörnchen erfolgt am besten mittels einer Sudan III-Lösung. d'Amore hat solche Eiterkörperchen bis zu 7% im Blut normaler Individuen nach Mahlzeiten angetroffen, auch Romanelli hält die Demelsche Reaktion nicht für spezifisch für Eiterungen. Chiarolanza^{38a}) hat nun einerseits das Blut von Kaninchen, bei welchen er experimentell eine Eiterung erzeugte, andererseits das Blut von Menschen, die an eitrigen und nichteitrigen Prozessen litten, untersucht und Fettkörperchen „sowohl bei Eiterungsprozessen als auch bei Prozessen anderer Natur und auch bei normalen Menschen beobachtet“. Der Befund ist auch bei Eiterungsprozessen nicht konstant und daher jedenfalls nicht im Sinne von Cesaris Demel spezifisch.

Ferner sei hier erwähnt, daß Loeb¹²⁵) eingehende Untersuchungen über den Einfluß physikalischer und chemischer Einwirkungen verschiedener Art auf die Granula der Blutzellen von *Limulus polyphemus* anstellte. Diese Zellen sind nach mancher Richtung mit den menschlichen Leukocyten zu analogisieren.

In neuerer Zeit wurde das Protoplasma der weißen Blutkörperchen auch bei Dunkelfeldbeleuchtung studiert (Raehlmann u. a.). Die Ergebnisse der einschlägigen Untersuchungen wurden jüngst von Gaidukow⁶¹) zusammengestellt.

Die Tätigkeit der weißen Blutkörperchen im strömenden Blut ist noch wenig geklärt (vgl. später). Außerhalb der Gefäße kommt den Leukocyten vor allem die Aufgabe zu, geformte Elemente, Zerfallsprodukte von Zellen, Fremdkörper der verschiedensten Art zu resorbieren, resp. wegzuschaffen. Diese Fähigkeit der Phagocytose fehlt den Lymphocyten und kommt nur den Leukocyten, wie auch gewissen Gewebselementen zu.

Metschnikoff¹⁴⁹⁾ bezeichnet die mononukleären Leukocyten als Makrophagen, die polymorphkernigen Leukocyten als Mikrophagen. Erstere nehmen meist tierische Zellen (Blutkörperchen, Spermatozoen usw.), ferner die Erreger chronischer Infektionskrankheiten (Lepra, Tuberkulose, Aktinomykose) und tierische Parasiten, letztere die Erreger akuter Infektionskrankheiten in sich auf.

Inwieweit die weißen Blutkörperchen antiinfektiöse, bakterizide und antitoxische Funktion haben, beziehungsweise sich an der Bildung von Schutzstoffen beteiligen, wird ebenso wie ihre Rolle bei der Entzündung an anderen Stellen dieses Handbuchs erörtert.

Wichtig sind die weißen Blutkörperchen als Träger verschiedener **Fermente**. Auch diese Funktion scheint den Angaben der meisten Untersucher zufolge nur den (granulierten) Leukocyten, nicht aber den Lymphocyten zuzukommen. Die reduzierende Eigenschaft gegenüber gewissen Farbstoffen, wie z. B. Methylenblau, hat schon vor langer Zeit Ehrlich nachgewiesen. Das Fibrinferment wurde von Alexander Schmidt in die Leukocyten verlegt, den Untersuchungen von Morawitz¹⁵²⁾ zufolge kommt ihnen jedoch nur die Thrombokinas, nicht das Thrombogen zu, durch deren Zusammenwirken mit Calcium erst das Fibrinferment entsteht. Hingegen wird den Leukocyten ein fettspaltendes (nach Bergel²³⁾ kommt ein solches den Lymphocyten zu), ein diastatisches Ferment und die Enterokinase zugesprochen.

Besonders eingehende Untersuchungen von Müller und Jochmann¹⁵⁴⁾ liegen aus der letzten Zeit über ein proteolytisches Ferment der Leukocyten vor (nachgewiesen mittels Löfflerscher Serumplatten, auf welchen Dellen entstehen).

Dieses Ferment, das außer dem Menschen nur noch Affen und Hunde besitzen, soll für Leukocyten spezifisch sein, den Lymphocyten hingegen fehlen, eine Angabe, die vereinzelt bestritten wird.

Ferner kommt den Leukocyten im Gegensatze zu den Lymphocyten die Fähigkeit der Autolyse und der Histolyse, der Gewebseinschmelzung zu. Mehrere Untersucher berichten über oxydative Fermente der Leukocyten (vgl. z. B. Brandenburg³⁰⁾, E. Meyer¹⁵¹⁾, Kreibich¹¹⁰⁾, Loele¹²⁶⁾ usw.). Nach den Untersuchungen von Walter Schultze²⁰⁵⁾, der die einschlägige Literatur zusammenstellt, geben sämtliche Leukocyten im Gegensatze zu den Lymphocyten die Winklersche^{237–239)} Indophenolreaktion. Dieselbe ist an die Granula der Zellen gebunden und tritt dort auf, wo eben ein oxydatives Ferment (Oxygenase im Sinne von Bach und Chodat, beziehungsweise direkte Oxydase nach den älteren Vorstellungen) sich befindet. Dieses Ferment ist kein Nukleoproteid; es findet sich nur in den Zellgranulis, während der Zellkern davon frei ist.

Jagic⁹²⁾ äußerte früher Bedenken gegen die Spezifität der Oxydasereaktion für Granulocyten, scheint dieselben aber neuerdings fallen zu lassen⁹³⁾. Sapegno^{191, 192)} lehnt die Spezifität der Oxydasereaktion für die granulierten Leukocyten zwar ab, doch wird dieselbe von der überwiegenden Mehrzahl der Untersucher anerkannt.

Aus dem Umstande nun, daß das proteolytische Ferment von Müller und Jochmann an die Granula gebunden ist, und daß nach den Untersuchungen Arnolds und seiner Schüler auch das Fett, Glykogen, Eisen, Pigment usw. an der gleichen Stelle lokalisiert sind, schließt Schultze, daß die oxydativen Fermente eine Rolle für den Stoffwechsel der eben genannten Substanzen spielen. Mit Recht weist Schultze darauf hin, daß das Auftreten dieser Fermente in den Leukocyten und ihr Fehlen in den Lymphocyten ein wichtiges Argument für die grundsätzliche Differenz zwischen diesen beiden Zellarten im Sinne Ehrlichs bilden.

Andererseits ist es auffallend, daß bei fast völligem Fehlen der Granulocyten, beziehungsweise Reduzierung derselben auf wenige Prozente der weißen Blutkörperchen, wie es unter pathologischen Verhältnissen der Fall ist (vgl. lymphatische Leukämie und Pseudoleukämie) noch keine darauf zu beziehenden Störungen bekannt wurden. Dabei kann diese Blutveränderung durch längere Zeit, selbst Jahre anhalten und der Stoffwechsel infolge großer Wärmeverluste bei Hauterkrankungen (Erythrodermie, Dermatitis exfoliativa, Pityriasis rubra, usw.) erhöht sein (Fall Linser). Auch die häufig bei diesen Zuständen auftretenden septischen Infektionen lassen sich kaum, wie es mehrfach geschehen ist (Erb, Eppenstein, Fabian), auf den Mangel an polymorphkernigen Leukocyten zurückführen, da diese Infektionen durchaus nicht auffallend akut verlaufen. Es ist daher der Schluß gerechtfertigt (vgl. früher), daß wir über die Funktionen der Leukocyten eigentlich noch wenig wissen. Würde man zur Erklärung der in Rede stehenden Zustände annehmen, daß die verschiedenen Arten weißer Blutkörperchen in weiten Grenzen vikariierend füreinander eintreten können, so bliebe die weitgehende Differenzierung derselben ebenso unklar wie das fast völlige Verschwinden der numerisch größten Gruppe dieser Zellen ohne erkennbare Störung im Organismus.

II. Herkunft der farblosen Blutzellen.

Für die grundsätzliche Trennung der Leukocyten und Lymphocyten spricht auch die Histogenese dieser Zellen.

In der Entwicklung der weißen Blutkörperchen spielen Zellformen eine Rolle, die normalerweise nur in den Blut bereitenden Organen vorhanden sind, bei pathologischen Prozessen aber auch im strömenden Blute auftreten. Hierher gehören einkernige granulierten und ungranulierten Zellen; erstere sind Ehrlichs Myelocyten. Wir unterscheiden: a) neutrophile Myelocyten, ziemlich große Zellen mit großem, schwach färbbarem, wabigem, wie gesiebttem Kerne und dichter, feiner, neutrophiler Granulierung im Protoplasma; b) eosinophile Myelocyten, welche die schon beschriebenen eosinophilen Granula und im allgemeinen einen etwas chromatinreicheren, mehr klumpigen Kern besitzen, und c) Mastmyelocyten, kleinere Zellen mit ungleichmäßiger Färbbarkeit ihrer Granula. Die Myelocyten bilden zweifellos die Vorstadien der entsprechend gekörnten polymorphkernigen Leukocyten, mit denen sie auch im Fermentgehalt (Oxydasereaktion) übereinstimmen.

Die einkernigen, ungranulierten Zellen besitzen einen ziemlich großen, runden oder ovalen, teilweise auch eingebuchteten, im allgemeinen blaß färbbaren Kern, der mehrere Kernkörperchen und Vakuolen enthält. Das Protoplasma ist ziemlich breit, basophil und bei Färbung mit Triacidlösung ungranuliert. Durch ihre Größe und die Beschaffenheit der Kerne unterscheiden sie sich von den gewöhnlichen (kleinen) Lymphocyten des normalen Blutes, sind aber bisweilen den großen Lymphocyten und den großen mononukleären Leukocyten Ehrlichs des normalen Blutes recht ähnlich. Ihre Stellung und Deutung ist auch heute noch stark umstritten und wird

namentlich durch die Einbeziehung pathologischer Zellformen erschwert. Dementsprechend werden sie auch mit den verschiedensten Namen bezeichnet: Riesenlymphocyten, hyperplastische und hypertrophische Lymphocyten, große Lymphocyten, Makrolymphocyten (Pappenheim), indifferente Lymphoidzellen (Michaelis, Wolff), unreife Zellen (Grawitz), Lymphogonien (Benda), Cellules medullaires (Cornil), Markzellen (Troje), Lymphomakrophagen (Metschnikoff) usw. Neuere Untersuchungen haben den Nachweis erbracht, daß wir es hier nicht mit einer einheitlichen Zellart zu tun haben, sondern daß sich innerhalb derselben verschiedene Zellarten unterscheiden lassen. So gehören hierher die Naegelischen Myeloblasten, Zellen, die im wesentlichen Myelocyten gleichen, sich aber von diesen durch den Mangel einer neutrophilen Granulation unterscheiden. Doch finden sich neben solchen ungranulierten („eigentlichen“) Myeloblasten fast stets analoge Zellen, die eine beginnende neutrophile Granulation aufweisen, also Zwischenformen darstellen, die zu den neutrophilen Myelocyten überleiten. Naegeli erblickt in den Myeloblasten, die identisch sind mit Türks lymphoiden Markzellen, die Vorstufe der Myelocyten; sie geben gleichfalls, was betont werden muß, die Oxydase-reaktion. Von diesen Zellen sind die ihnen morphologisch bei den gewöhnlichen Färbungsmethoden sehr ähnlichen Lymphoblasten von Schridde zu trennen, die dieser Autor mit den Keimzentrumzellen der Lymphknoten identifiziert. Sie lassen sich nach Schridde¹⁹³⁾ durch die Azur II.-Eosin- und durch die Methylgrün-Pyronin-Färbung von Myeloblasten deutlich unterscheiden, insbesondere hebt er hervor, daß mittels der modifizierten Altmannschen Färbung in den Lymphoblasten dieselben ziegelroten, stäbchenförmigen, um den Kern gruppierten Granula nachzuweisen sind, die er in den kleinen Lymphocyten beschrieb und die den Myeloblasten stets fehlen. Letztere Angabe wird allerdings von mehreren Autoren, so von Butterfield, Heineke und Meyer³⁶⁾, sowie von Merriam¹⁴⁵⁾ und anderen bestritten. Freifeld⁵⁹⁾ fand mit ihrer Modifikation der Schridde-Altmannschen Färbung auch in den Myeloblasten acidophile Granulationen, die jedoch feiner als jene der Lymphocyten und mehr diffus im Protoplasma verteilt sind. Schridde hält die Lymphoblasten für die Vorstufen der Lymphocyten. Die verschieden granulierten Myelocyten und die Myeloblasten werden als myeloide (myeloische, v. *μυελόεις*, markig) Zellreihe den Lymphoblasten und Lymphocyten gegenübergestellt.

Es wäre endlich noch hervorzuheben, daß jene großen, einkernigen, ungranulierten Zellen, die sich in gewissen Erkrankungen der hämatopoetischen, vor allem der lymphatischen Organe (vgl. später) in enormer Menge im Blut finden, atypische, der normalen Entwicklung fremde Elemente, also tatsächlich pathologische Zellen sind, welche Abkömmlinge der geschwulstartig (leuko-sarkomatös) gewucherten Blutbildungsorgane darstellen (Sternberg²¹⁷⁾), eine Ansicht, die allerdings von anderen Untersuchern bestritten wird.

Nach einer neueren Beobachtung von Jagić⁹³⁾ sollen Myelocyten unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen die Oxydase und später auch ihre Granulation verlieren, so daß einkernige, große Zellen mit ungranuliertem, basophilem Protoplasma resultieren, die den bisher besprochenen Formen völlig gleichen. Jagić faßt sie als degenerierte Myelocyten auf.

Zu den pathologischen, dem normalen Blute, wie den Blut bildenden Organen fremden und nur unter besonderen Verhältnissen im Blute kreisenden Zellen gehören ferner die Türkschen Reizungsformen, einkernige Zellen mit einem runden, oft exzentrisch gelegenen Kern und einem ungranu-

lierten, mit Triacidlösung intensiv sattbraun gefärbten Protoplasma. Früher als Plasmazellen (Pappenheim) gedeutet, werden sie auch als pathologische Myeloblasten (Naegeli, Schridde) aufgefaßt. In sehr seltenen Fällen scheinen auch echte Plasmazellen im Blute vorzukommen (vgl. später). Endlich finden sich unter pathologischen Bedingungen auch verschiedene Degenerationsformen polymorphkerniger Leukocyten im Blute, so mangelhaft gekörnte oder völlig ungranulierte Zellen dieser Art, ferner kleine, neutrophile Pseudo-Lymphocyten (Ehrlich), die Teilungsprodukte der polymorphkernigen Zellen darstellen; sie entstehen nach Ehrlich durch Zerfall des Kernstabes und dann der ganzen Zelle in drei bis vier Fragmente. Über das Vorkommen von Knochenmarks-Riesenzellen (Megakaryocyten) im Blute vgl. später.

Bezüglich der Myelocyten und eines großen Teiles der einkernigen großen Zellen (Myeloblasten und Lymphoblasten) ist durch sehr zahlreiche Untersuchungen übereinstimmend festgestellt worden, daß sie Vorstadien bestimmter Zellformen des normalen Blutes darstellen. Über die Abstammung dieser Zellen, sowie über die Art der Blutbildung gehen jedoch die Anschauungen der verschiedenen Autoren weit auseinander. Die ältere Literatur (vgl. bei Ebner⁴⁶), M. B. Schmidt¹⁹³), die neuere Literatur bei Grawitz⁶⁷), Weidenreich, Maximow¹⁴⁴), Pappenheim, Naegeli¹⁵⁵), Schridde²⁰⁰) und vielen anderen. Bei Besprechung der Histogenese der weißen Blutzellen ist die embryonale Blutbildung von der extrauterinen zu trennen.

Im Embryo entstehen die weißen Blutkörperchen erst nach der Bildung der roten Blutzellen. Wann und wo die farblosen Blutzellen zuerst gebildet werden, ist noch nicht endgültig sichergestellt. Schridde sah die ersten Leukocyten, und zwar Myeloblasten bei einem Embryo von 12 mm Länge. Naegeli traf granulierte Leukocyten bei einem Embryo von 27 mm Länge, also schon vor der Anlage der Milz und des Knochenmarkes. Lymphocyten scheinen erst in einer noch späteren Periode der embryonalen Entwicklung aufzutreten. Nach den vorliegenden Befunden erfolgt die erste Bildung der farblosen Blutzellen, und zwar speziell myeloider Elemente in der Leber, später auch in der Milz und dann im Knochenmark; ob die Lymphknoten an der Bildung dieser Zellen sich beteiligen, ist noch nicht völlig klar gestellt. Auch die Bildung der Lymphocyten erfolgt in den hier genannten Organen, jedenfalls aber auch in den Lymphknoten. Ihr reichliches Auftreten im embryonalen Blute fällt mit der Entwicklung der Lymphknoten zusammen. Ob nun die verschiedenen Arten farbloser Blutkörperchen sich nur aus differenzierten oder aber aus nicht differenzierten Zellen, einer gemeinsamen Urform, entwickeln und von welchen Zellen sie abstammen (Endothelzellen der Gefäße, Saxers Wanderzellen, undifferenzierte Gefäßwandzellen), ist noch nicht entschieden. Als besonders bemerkenswert sei aber das wichtige Ergebnis der embryologischen Untersuchungen hervorgehoben, daß die myeloiden und die lymphatischen Elemente zeitlich getrennt entstehen, indem die Bildung der myeloiden Zellen jener der lymphatischen vorausgeht.

Im extrauterinen Leben erfolgt die Bildung der weißen Blutkörperchen im gesamten sogenannten hämatopoetischen Apparate, i. e. im Knochenmarke und in dem im Körper weit verbreiteten lymphatischen Gewebe. Letzteres wird von den Lymphknoten und den lymphatischen Anhäufungen in verschiedenen Schleimhäuten und Organen, sowie von der Milz gebildet.

Die Bedeutung der Thymus als lymphatisches Organ ist durch neuere Untersuchungen, insbesondere von Stöhr²²¹⁾ fraglich geworden.

Nach der dualistischen (polyphyletischen) Auffassung, die von Ehrlich begründet wurde und heute von der Mehrzahl der Hämatologen vertreten werden dürfte, sind Lymphocyten und Granulocyten nicht nur morphologisch, sondern auch histogenetisch verschiedene Zellarten, die von verschiedenen Mutterzellen abstammen und weder in den Blutbildungsstätten noch auch im strömenden Blute ineinander übergehen. Die Lymphocyten entstehen aus den sogenannten Keimzentrumzellen (Lymphoblasten) in den Lymphfollikeln, insbesondere der Lymphknoten, dann aber auch in der Milz, sowie in den lymphatischen Anhäufungen in verschiedenen Organen, darunter auch im Knochenmark, in letzterem vielleicht nur unter pathologischen Verhältnissen; das häufige Vorkommen von Lymphknötchen im Marke der langen Röhrenknochen bei Kindern, besonders bei Rhachitikern, wird neuerdings von Oehme⁶⁰⁾ erwiesen. Die granulierten Leukocyten und wahrscheinlich auch die großen mononukleären Leukocyten Ehrlichs werden im Knochenmarke gebildet (daher myeloische Zellen), und zwar stammen die granulierten, polymorphkernigen Zellen zum größten Teil von den entsprechend gekörnten, einkernigen, den sogenannten Myelocyten (neutrophile, eosinophile, basophile (Mast-) Myelocyten; Literatur über letztere siehe bei Weidenreich²³⁰⁾) ab; nur ein kleiner Teil der polymorphkernigen Leukocyten entsteht nach Ehrlich dadurch, daß sich die großen mononukleären Leukocyten innerhalb der Blutbahn zu Übergangsformen und diese zu polymorphkernigen Zellen umwandeln. Türk^{223a)} zählt die großen mononukleären Leukocyten gleichfalls zur myeloischen Zellreihe, hält sie aber für das Produkt einer einfachen Alterung der Myeloblasten, die nicht zu einer fertigen granulären Differenzierung gekommen sind. Die Lymphocyten und Granulocyten des strömenden Blutes sind mithin (abgesehen von der eben besprochenen Ausnahme im Sinne der ursprünglichen Auffassung Ehrlichs) fertige, reife Zellen, die keine weitere Umbildung mehr eingehen und auch eine verschiedene Funktion besitzen. Entsprechend der Bildung zweier scharf geschiedener Zellarten zerfällt der hämatopoetische Apparat in zwei Gewebsarten, in das lymphatische und das myeloide (myeloische) Gewebe.

Gegenüber dieser dualistischen Betrachtung der weißen Blutkörperchen erklären die Anhänger der unitarischen (monophyletischen) Auffassung, daß Lymphocyten und Leukocyten sowohl in der embryonalen Entwicklung als auch im extrauterinen Leben gemeinsamer Herkunft sind, daß niemals eine Trennung beider Zellarten besteht und daß alle weißen Blutkörperchen in allen Abschnitten des hämatopoetischen Apparates gebildet werden können und von derselben großen, einkernigen, ungekörnten Zelle abstammen, die bald als große, einkernige, homogene Stammzelle (Grawitz), bald als große Hämatogonie, Großlymphocyt, primitiver Urlymphocyt, neuerdings als Lymphoidocyt (Pappenheim¹⁶⁹⁾) bezeichnet wird. Durch die verschiedenen Umbildungen und Differenzierungen, welche diese „Stammzelle“ erfährt, entstehen die verschiedenen Leukocytenarten. Über die feineren sich hierbei abspielenden Vorgänge entwickeln die einzelnen Autoren verschiedene Anschauungen, welchen entsprechend verschiedene „Stammbäume“ der weißen Blutkörperchen aufgestellt werden. Ganz besonders gehen aber auch die Anschauungen der Unitarier darüber auseinander, ob die einzelnen, im Blute des gesunden Menschen auftretenden Zellen fertige, reife Gebilde sind oder

ob sie noch weitere Veränderungen eingehen, beziehungsweise ineinander übergehen können. So nehmen Weidenreich, Grawitz, Benda, Stöhr, Uskow einen Übergang von Lymphocyten in polymorphkernige Leukocyten an und führen so die unitarische Lehre mit aller Konsequenz durch. Eine ähnliche Auffassung vertreten Dominici und Maximow, während Pappenheim in dieser Frage einen vermittelnden Standpunkt einnimmt und sich so im wesentlichen der dualistischen Lehre nähert.

Nach ihm entstehen die Granulocyten normalerweise aus seinen Lymphoidocyten, während „die Lymphocyten eine eigene, spezifizierte Zellart sind, deren physiologisches Schicksal es nicht ist, Granulocyten zu werden“. Unter besonderen Umständen können aber letztere sich granuloplastisch differenzieren, und auf dem Umwege über die Bildung von Mikromyelocyten zu polymorphkernigen Leukocyten umwandeln.

Weidenreich^{232a}) faßt neuerdings seine Anschauung dahin zusammen, daß Blut- und Lymphzellen sowohl ihrer Natur als ihrer Herkunft nach Zellen des durch den gesamten Organismus verbreiteten Bindegewebes sind; die Leukocyten behalten ihren „ubiquitären Charakter“ bei, nur bei den Säugetieren werden die spezialgranulierten Zellen (analog den roten Blutkörperchen) zu ausschließlichen Blutzellen; desgleichen bleiben die Lymphocyten ausgesprochen ubiquitäre Zellen.

Die unitarische Auffassung beruht also im wesentlichen auf der Annahme, daß sämtliche farblose Blutzellen auch im extrauterinen Leben im gesamten hämatopoetischen Apparate entstehen können und von einer und derselben Zelle abstammen, jener früher beschriebenen großen, einkernigen, basophilen Zelle (Markzelle, großer Lymphocyt, Myeloblast, Lymphoblast etc.). Diese Annahme ist aber trotz der zahlreichen, einschlägigen Mitteilungen nicht nur völlig unbewiesen, sie wird auch durch eine große Zahl von Beobachtungen widerlegt. Leider spielt in der Lehre von der Abstammung der weißen Blutkörperchen der Umstand eine große Rolle, daß aus morphologischen Ähnlichkeiten, vielleicht sogar Identitäten kurzweg auf funktionelle Identität geschlossen wird. Von vornherein muß es aber als traglich bezeichnet werden, ob die geringen morphologischen Charakteristika dazu berechtigen, bei den großen Einkernigen von einer einheitlichen Zellart zu sprechen oder ob nicht hinter morphologisch gleichen Bildern sich verschiedene Zellarten verbergen. Tatsächlich glauben Naegeli und Schridde¹⁹⁹) auf Grund bestimmter Eigenschaften unter diesen einkernigen Zellen zwei verschiedene Zellarten, Myeloblasten und Lymphoblasten, unterscheiden zu können (vgl. früher). Mögen auch die von diesen Autoren angegebenen Merkmale, die von anderen Untersuchern bestritten werden, nicht zutreffen und zu dieser Unterscheidung nicht berechtigen, so beweist doch die unter pathologischen Verhältnissen (vgl. später) auftretende, einseitige Vermehrung bald der Mutterzellen der Lymphocyten (Lymphoblasten), bald jener der Myelocyten (Myeloblasten), daß es sich hier um verschiedene und daher scharf auseinander zu haltende Zellformen handelt. Es liegt angesichts dieser Tatsache zweifellos näher, verschiedene, bereits in der fötalen Entwicklung differenzierte Mutterzellen anzunehmen, als eine willkürlich bald nach der einen, bald nach der andern Richtung erfolgende „Differenzierung“ derselben Mutterzelle zu postulieren. Es ist ferner bei Menschen niemals eine Weiterentwicklung oder ein Übergang von Lymphocyten zu polymorphkernigen Leukocyten beobachtet worden.

Zur Stütze dieser Annahme wurden die Ergebnisse vergleichend hämatologischer Untersuchungen bei Tieren herangezogen. So wurde beim Frosche der Übergang von Lymphocyten zu polymorphkernigen Leukocyten (E. Neumann), beim Schafe und bei der Ratte Fortentwicklung von Lymphocyten zu eosinophilen Zellen (Weidenreich)

beobachtet, während sich bei der Maus Lymphocyten funktionell den neutrophilen Leukocyten des Menschen analog verhalten sollen. In jüngster Zeit kommt Werzberg²³⁶⁾ auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß bei allen niederen Kaltblütern die gekörnten Myeloidzellen, namentlich die Spezialformen, seltener die eosinophilen, aus Zellen vom Typus nicht nur der Myeloblasten, sondern auch der kleinen Lymphocyten entstehen. Die Verallgemeinerung derartiger am Tier gemachten Beobachtungen auf den Menschen ist aber gewiß unstatthaft. Auch die sogenannte myeloide Metaplasie des lymphatischen Apparates (vgl. später: Blut bereitende Organe) wird vielfach als Stütze der unitarischen Auffassung der weißen Blutkörperchen herangezogen. Ganz abgesehen davon, daß es noch völlig unentschieden ist, ob es sich hierbei um lokale Entstehung myeloider Elemente oder nicht vielmehr um Einschwemmung solcher aus dem Knochenmarke handelt, würde auch eine autochthone Entstehung derselben keinesfalls die von den Unitariern angenommene Abstammung von lymphatischen Elementen beweisen, sondern ließe sich auch im Sinne der Dualisten als ein Rückschlag in die embryonale Blutbildung (Abstammung von undifferenzierten Gefäßwandzellen Schridde) deuten.

Erwägt man des weiteren, daß, wie früher bereits angegeben, nach neueren embryologischen Untersuchungen die myeloiden Elemente zeitlich vor den lymphatischen Zellen auftreten, daß in den entwickelten Zellen des Blutes niemals ein Übergang einer Zellart in die andere vorkommt, beziehungsweise daß, wie Ehrlich bewies, auch die einzelnen granulierten Zellen spezifische Elemente sind, daß niemals eine Granulaart in die andere übergeht und daß bei entwickelten Blutzellen niemals verschiedene Granulaarten in einer und derselben Zelle vorkommen, zieht man ferner die funktionelle Differenz zwischen den verschiedenen Arten weißer Blutkörperchen, ihre Bedeutung als Fermentträger (vgl. oben), sowie das völlig verschiedene Verhalten der Lymphocyten und der verschiedenen granulierten Leukocyten gegenüber verschiedenen chemotaktischen Reizen in Betracht, so muß man die unitarische Auffassung zurückweisen und sich unbedingt zur dualistischen Lehre Ehrlichs bekennen, welche eine scharfe Trennung der weißen Blutkörperchen in eine lymphatische Reihe einerseits und eine myeloide Reihe andererseits vornimmt.

Außer den sogenannten hämatopoetischen Organen kommen nun noch andere Entstehungsorte der weißen Blutkörperchen — unter normalen Verhältnissen sowohl als namentlich bei entzündlichen Prozessen und Geschwulstbildungen verschiedener Art — in Betracht. Marchand¹³⁷⁾ kommt auf Grund seiner Untersuchungen am großen Netz verschiedener Tiere zu dem Schlusse, daß „die Blutgefäße regelmäßig von einer Anzahl Zellen begleitet werden, die die Fähigkeit besitzen, Elemente von der Beschaffenheit der Lymphocyten und der großen, einkernigen Leukocyten zu produzieren (unter gewissen Umständen auch Riesenzellen und kernhaltige, rote Blutkörperchen), daß ferner die Möglichkeit vorliegt, daß diese Zellen in die Blutbahn gelangen (wie beim Embryo und gewöhnlich in den blutbildenden Organen) und auf diese Weise wirkliche Leukocyten bilden“. Nach den Befunden Marchands¹³⁸⁾ dürften die hier in Betracht kommenden „Adventitialzellen“ mit den Ranvierschen Clasmato-cyten und den Zieglerschen Polyblasten identisch sein. Die ganze Gruppe dieser außerhalb der Gefäße gebildeten Zellen bezeichnet Marchand als „leukocytoide“ Zellen. Möglicherweise kommt diesem Entstehungsmodus der weißen Blutkörperchen unter pathologischen Verhältnissen (entzündliche Prozesse und Geschwulstbildungen) eine besondere Bedeutung zu.

Schließlich sei noch erwähnt, daß nach Patella^{169a)} alle einkernigen Zellen des Blutes (Lymphocyten und einkernige Leukocyten) von den Endothelzellen der Blutgefäße gebildet werden sollen.

III. Zahl der weißen Blutkörperchen.

A. Leukocytose und Leukopenie.

Die Zahl der farblosen Zellen im Blute des gesunden und erwachsenen Menschen ist individuell ziemlich verschieden und schwankt zwischen 6,000—10,000 im mm^3 . Über das Mischungsverhältnis der einzelnen Arten farbloser Zellen vgl. früher. Bei Neugeborenen ist die Zahl stets wesentlich größer (10,000—20,000 pro mm^3) als beim Erwachsenen, und zwar sollen neueren Untersuchungen zufolge speziell die Übergangsformen und die eosinophilen Zellen vermehrt sein, während Mastzellen fehlen. (Literatur über die Zahl der weißen Blutkörperchen bei Kindern und bei Individuen verschiedenen Alters, sowie bei Tieren siehe Lindberg¹²³.)

Zu verschiedenen Tageszeiten (unabhängig von der Verdauung) soll die Zahl der weißen Blutzellen verschieden, nach Kjer Peterson¹⁰⁴) des Morgens beim Erwachsenen am niedrigsten (4,000—5,000) sein. Nach Fulpius^{58a}) ändert sich während des Schlafes die Leukocytenformel, indem die Zahl der Lymphocyten auf 40—60 % steigt, jene der polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten auf 35—50 % absinkt; einige Stunden nach dem Erwachen ist das Leukocytengleichgewicht wieder hergestellt. Die Änderung der Leukocytenformel sei proportional der Tiefe und Dauer des Schlafes. Auch im Zusammenhange mit verschiedenen physiologischen Vorgängen unterliegen diese Werte mancherlei Schwankungen. Man bezeichnet die absolute Vermehrung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen als Hyperleukocytose oder **Leukocytose** schlechtweg, die Verminderung derselben als Hypoleukocytose oder Leukopenie (Loewit). Sowohl bei der Vermehrung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen als auch unabhängig von einer solchen, also bei normaler Zahl der weißen Blutzellen, kann eine Vermehrung einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen auf Kosten der anderen Arten auftreten, man spricht im letzteren Falle von einer relativen Vermehrung der betreffenden Zellform, also z. B. einer relativen Lymphocytose usw. Je nach der Ursache der Vermehrung der weißen Blutzellen unterscheidet man eine physiologische und eine pathologische Leukocytose. Bei ersterer ist das Mischungsverhältnis der weißen Blutkörperchen im allgemeinen unverändert; es ist hierbei allerdings oft schwierig zu entscheiden, ob in solchen Fällen eine wirkliche oder nur eine scheinbare Leukocytose (ungleiche Verteilung der Leukocyten im Organismus, i. e. stärkere Ansammlung in den peripheren Gefäßen der Haut und Verminderung der Leukocytenzahl in den inneren Organen) vorliegt. Derartige Störungen in der Verteilung sollen nach einzelnen Autoren z. B. während der Verdauung, nach Fulpius während des Schlafes eintreten. Ähnliches wurde unter der Einwirkung höherer oder niedriger Temperatur, starker Muskeltätigkeit usw., unter pathologischen Bedingungen bei kardialen Stauungen (Differenz zwischen dem Blute in den Ohr läppchen und in den Zehen) beobachtet (Krämer¹⁰⁸)). Starke Schwankungen der Leukocytenzahl werden bei Frauen beobachtet (3,000—24,000); Kjer Peterson fand während der Menstruation im allgemeinen niedrige Zahlen. Gesteigerte Muskelarbeit ergibt den Befund einer scheinbaren (myogenen) Leukocytose; nach Schulz²⁰⁶) reißt der beschleunigte Blutstrom zahlreiche Blutkörperchen von den Gefäßwänden los und wirft sie in den Blutstrom. Rosenthal¹⁵⁸) beobachtete hierbei zuerst eine unbedeutende Abnahme der Granulocyten und

starke Zunahme der Lymphocyten, später beträchtliche Vermehrung der Granulocyten und im entsprechenden Verhältnisse eine Abnahme der Lymphocyten. Die Ursache hierfür erblickt er in einer mechanischen Beschleunigung des Lymphstromes und in der Saugwirkung vertiefter Inspirationen. Ziemlich übereinstimmend wird eine Verdauungsleukocytose angenommen, die insbesondere nach dem Genusse eiweißreicher Nahrung beträchtlicher sein soll (Hoffmeister⁸³) und auch neueren Untersuchungen zufolge (Goldscheider und Jakob⁶⁵) eine wirkliche, nicht scheinbare Leukocytose darstellt.

Ob die während der Verdauung vermehrten Leukocyten die Aufgabe haben, die aufgenommenen Nahrungsstoffe den Geweben zuzuführen (Pohl¹⁷⁵) oder ob sie einen Schutz gegen die bei der Verdauung entstehenden Gifte bilden (Burian und Schur³⁴), ist noch unentschieden. Die Vermehrung der Zellen beträgt im Durchschnitte 30⁰/₀, bei Kindern selbst bis zu 100⁰/₀. Im allgemeinen scheint das Verhältnis der einzelnen Zellformen erhalten zu bleiben, bisweilen wurde aber auch eine relative Vermehrung der Lymphocyten gefunden. Unter Umständen kann die Verdauungsleukocytose auch ganz ausbleiben.

Schwangerschaftsleukocytose. Ihr Bestehen erscheint neueren Untersuchungen zufolge fraglich. Erstgebärende haben wohl höhere Leukocytenwerte, doch überschreiten dieselben im allgemeinen nicht die normalen Grenzen. Nach Hofbauer läßt sich die Zunahme der Leukocyten Schwangerer auf Kontraktionen des Uterus zurückführen. Heymann⁸⁰) vermißt bei Schwangeren in der Regel die Verdauungsleukocytose. Während der Geburt steigt (wohl infolge der Kontraktionen des Uterus) die Zahl der weißen Blutkörperchen sehr erheblich an.

Experimentelle Eingriffe verschiedener Art bewirken Änderungen der absoluten Leukocytenwerte; längere Zeit andauernde Fesselung und Abkühlung von Kaninchen erzeugt eine Hypoleukocytose (Loewit, Goldscheider und Jakob). Andererseits sollen Aufspannen des Tieres, kleinere und namentlich größere Operationen, bisweilen auch die Narkose nach Kjer¹⁰⁵) Leukocytose hervorrufen. Vergleiche hierzu auch Aschenheim⁵).

Bei den pathologischen Leukocytosen wechselt der Grad der Zellvermehrung innerhalb weiter Grenzen; in einzelnen Fällen kann dieselbe sehr beträchtlich sein (z. B. 190 000, Hirschfeld und Kothe⁸⁴), selbst bei Pneumonie extreme Werte: 150 000, Lehr). Dementsprechend wird auch das Verhältnis von W:R sehr beträchtlich verschoben. Während dasselbe normalerweise etwa zwischen 1:800 und 1:500 schwankt, kann dasselbe je nach dem Grade der Leukocytose wesentlich geringer werden. Daher berechtigt selbst ein Verhältnis von W:R = 1:50 keineswegs, wie früher angenommen wurde, zur Diagnose Leukämie, kann vielmehr auch bei einer hochgradigen Leukocytose vorkommen. Im Gegensatz zu den physiologischen Leukocytosen finden wir bei den pathologischen Leukocytosen in der Regel eine einseitige Vermehrung einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen. Dem entsprechend unterscheidet man eine neutrophile und eosinophile Leukocytose, beziehungsweise kurzweg als Neutrophilie, Eosinophilie bezeichnet, eine Mastzellenleukocytose und Lymphocytose (Lymphämie). Ebenso wird das reichliche Auftreten von Myelocyten im Blute als Myelämie bezeichnet.

a) Neutrophilie. Als Ursache derselben kommen in Betracht:

1. Akute, infektiöse Entzündungen (krupöse Pneumonie, progrediente Eiterungsprozesse verschiedener Ätiologie, Septikämie und Pyämie, Erysipel, Panaritien, Scharlach, Diphtherie u. v. a.). Die Leukocytose wird bei diesen

Krankheiten vielfach diagnostisch, sowie prognostisch verwertet (Türk^{224a})), so z. B. bei der Appendicitis (Curschmann^{39a})), bei Puerperalprozessen, beim Scharlach, bei der septischen Diphtherie usw., wobei auch das Verhältnis der Leukocytenzahl zu dem Verhalten von Puls und Temperatur berücksichtigt wird (Werner und Lichtenberg); so sollen z. B. niedrige Leukocytenzahlen bei klinisch schweren Erscheinungen eine infauste Prognose anzeigen (Busse³⁵)). Auch in manchen Fällen chronischer entzündlicher Affektionen, so bei der später zu besprechenden universellen Lymphogranulomatose wird eine neutrophile Leukocytose beobachtet (Schur, welcher in einem Falle 60000 weiße Blutkörperchen zählte, darunter 91 Proz. polymorphkernige Leukocyten, Fabian). Gerade in solchen Fällen kann dieser Befund unter Umständen klinisch für die Diagnose verwertet werden (Schur, Mager u. a.). Im allgemeinen weisen die verschiedenen Infektionskrankheiten kein spezifisches oder charakteristisches Blutbild auf, hingegen soll insofern eine gewisse Gesetzmäßigkeit bestehen, als anfänglich die Zahl der neutrophilen Leukocyten ansteigt, um dann wieder abzusinken; gleichzeitig tritt eine Vermehrung der großen mononukleären Leukocyten und schließlich der Lymphocyten auf, so daß das Minimum der Leukocytenzahl mit dem Maximum der Lymphocytenwerte zusammenfällt (Ziegler und Schlecht²⁴⁷)). Dem Verhältnisse zwischen Leukocyten und Lymphocyten erkennt neuerdings Steffen²¹³) eine wesentliche Bedeutung für die Beurteilung der Lungentuberkulose zu.

Arneth¹⁾ hat auf Grund eingehender Studien an den Kernen der polymorphkernigen Leukocyten weitgehende Schlußfolgerungen über das Blutbild bei verschiedenen Infektionen und Intoxikationen gezogen. Je nach dem Verhalten des Zellkernes, beziehungsweise der Zahl der Kernteile unterscheidet er verschiedene Klassen neutrophiler Leukocyten im normalen Blute. Die Zellen mit mehrfach gelapptem Kerne stellen gegenüber den einkernigen, unreifen Zellen mit kompaktem Kerne ältere Elemente, weitere Entwicklungsstadien dar; von den einkernigen Zellen mit schwach färbbarem Rande, wenig gelapptem oder tief gebuchtetem Kerne (M-, W-, T-Zellen) führt eine fortlaufende Reihe zu den Zellen mit zwei, drei, vier und mehr Kernstücken. Kommen im Blute des normalen Menschen vorwiegend Leukocyten mit zwei, drei und vier Kernstücken (also Zellen der zweiten, dritten und vierten Klasse) vor, so ergeben sich bei den verschiedenen Infektionskrankheiten Verschiebungen innerhalb der Reihe, namentlich nach links, also gegen die einkernigen, unreifen Zellen hin, und aus dem Grade dieser Verschiebung, beziehungsweise dem Zeitpunkte ihres Eintrittes lassen sich nach Arneth wertvolle diagnostische, prognostische und therapeutische Schlußfolgerungen ableiten. Arneths Lehre, die im Wesen von Weidenreich²³¹) und neuerdings von Schilling^{194a}) bestätigt wird, wurde auch vielfach bestritten; die einschlägige Literatur ist bei Arneth¹⁾, Gothein^{65a}) und Schilling^{194a}) zusammengestellt.

2. Ebenso wie die Infektionserreger bewirken auch Infektionsgifte und ihnen physiologisch verwandte (Entzündung und Eiterung erregende) Substanzen eine Neutrophilie. Diese toxische Leukocytose kann sowohl durch verschiedene Bakterientoxine (namentlich Staphylo- und Streptokokken) als auch durch chemische Stoffe, Arzneistoffe und Organextrakte der mannigfachsten Art ausgelöst und auch experimentell erzeugt werden (Jakob⁹⁴), Pröscher^{178, 179})).

3. Eine meist rasch vorübergehende Leukocytose ist nach schweren Blutverlusten zu konstatieren (posthämorrhagische Leukocytose).

4. Bisweilen werden bei schwerem Ikterus und bei malignen Tumoren Leukocytosen beobachtet. Angeblich ist die Leukocytose bei Sarkomen häufiger als bei Karzinomen (Beldugin²¹)).

5. Zweifelhaft ist die kachektische Leukocytose und die agonale Leukocytose. Hier dürfte es wohl von der der Kachexie, beziehungsweise Agonie zugrunde liegenden Krankheit abhängen, ob eine Leukocytose zustande kommt oder nicht (Arneth²⁾).

b) Eosinophilie. Sie ist häufig mit einer lokalen Anhäufung eosinophiler Zellen in den erkrankten Organen verbunden. Beträchtliche Vermehrung der eosinophilen Zellen findet sich vor allem bei den verschiedenen Formen der Helminthiasis, so bei der Trichinosis (bis 86 ‰, Kerr), bei der Anchylostomiasis (bis 50 ‰), bei der Filariasis (70 ‰, Hedinger), bei *Distoma haematobium* (53 ‰, Kautsky Bey), bei *Echinococcus* (über 70 ‰, Wagner), bei Tänien, nicht regelmäßig bei *Trichocephalus dispar*, *Ascaris lumbricoides* und *Oxyuris vermicularis*. Eosinophilie ist ferner ein häufiger Befund bei verschiedenen Hautkrankheiten, so bei Pemphigus (33 ‰ Zappert), bei Dermatitis herpetiformis (Dühring, 27 ‰), bei manchen Ekzemen (bis zu 45 ‰, Bettmann, Reckzeh), bei der Mykosis fungoides (bis 54 ‰, Zumbusch, Literatur bei Paltauf¹⁶⁴) und bei vielen anderen; ferner bei dem Asthma bronchiale (bis zu 15 ‰ im Blute und 65 ‰ aller farblosen Zellen im Auswurf). Auch im Verlaufe von Infektionskrankheiten, namentlich nach dem Fieberanfälle beobachtet man häufig eine beträchtliche Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute, beim Scharlach tritt dieselbe schon während des febrilen Stadiums auf. Ebenso wurde sie bei gonorrhoeischen Erkrankungen des weiblichen Genitales (Graefenberg⁶⁶), bei Beri-Beri (Wynhausen²⁴²), bei Anämien usw. beobachtet. (Tabellen über die Zahl der eosinophilen Zellen im Blute bei den verschiedensten pathologischen Prozessen vgl. bei Müller und Rieder^{154a}), Zappert^{243a}.) Von der Vermehrung der eosinophilen Zellen bei Leukämie soll später die Rede sein. Ferner findet sich mäßige Eosinophilie bei manchen Vergiftungen (Arsenwasserstoff, Nitrobenzol). Von besonderen Interesse sind die seltenen Fälle „familiärer (erblicher) Eosinophilie“ (Stäubli, Klinkert). Die Beobachtung Klinkerts^{106a}) betrifft eine Familie, deren Mitglieder die verschiedensten Symptome einer Reizbarkeit des autonomen Nervensystems darboten; im Blute des Vaters fanden sich 6,2 ‰, bei dem Sohne 8,6 ‰ und bei den vier Töchtern 9,2 ‰, 8 ‰, 15 ‰ und 11 ‰ eosinophile Leukocyten. Bezüglich des Zusammenhanges zwischen Eosinophilie und dem autonomen Nervensystem vgl. später (E. Schwarz, Bertelli, Falta und Schweiger). Auf experimentellem Wege kann Eosinophilie durch Injektion von Wurmextrakten (Literatur bei Pröscher¹⁵¹), sowie durch Injektion von artfremdem Serum bei Menschen und Tieren (Schlecht^{196,197}) erzeugt werden. Über Eosinophilie bei Tieren siehe Stäubli. Es sei hier erwähnt, daß Arneth³) neuerdings über analoge Befunde an den eosinophilen Zellen berichtet, wie früher bezüglich der neutrophilen Zellen angegeben wurde. Roth^{188a}) konnte im wesentlichen die Befunde Arneths bestätigen.

c) Mastzellenleukocytose ist im allgemeinen selten; sie wurde in einzelnen Fällen von chronischen Eiterungen, ferner bei manchen Hautkrankheiten und anderen gefunden. Experimentell bewirkt Injektion von Pyrodin (Schmauch), Staphylotoxin, Phrynosin, dem hämolytischen Gift von *Bombinator igneus* (Pröscher) eine Mastzellenleukocytose; bei Meerschweinchen ruft nach Schlecht¹⁹⁶) Injektion artfremden Serums neben der Eosinophilie auch eine Vermehrung der Mastzellen hervor, die bei Menschen und Hunden ausbleibt. Über die Vermehrung von Mastzellen bei Leukämie vergleiche später.

d) Lymphocytose, beträchtliche Vermehrung der typischen kleinen Lymphocyten im Blute, zwischen welchen aber auch größere Zellformen vom Charakter der Lymphocyten auftreten. Ist gleichzeitig die Zahl der farblosen Blutzellen gar nicht oder nicht nennenswert vermehrt, sprechen wir von relativer Lymphocytose. Die absolute Lymphocytose charakterisiert in erster Linie die sogenannte lymphatische Leukämie (vgl. später). Relative Lymphocytose findet sich im Verlaufe mancher Infektionskrankheiten, z. B. Typhus abdominalis, Variola, anscheinend auch bei der Malaria, doch wechselt das Blutbild in den verschiedenen Stadien dieser Erkrankung sehr beträchtlich (vgl. später). Häufig ist, wie früher bereits erwähnt, bei Infektionskrankheiten im Beginne eine Abnahme, später eine Zunahme der Lymphocyten festzustellen. Zahlreiche Beobachtungen der letzten Zeit bestätigen das häufige, ja fast regelmäßige Vorkommen einer relativen Lymphocytose bei der Basedowschen Krankheit (vgl. zuletzt Bühler³³). Experimentelle Untersuchungen erklären diese Lymphocytose durch chemotaktische Wirkung des Schilddrüsensekretes. Caro³⁴) konnte durch Verabreichung von Thyreoidea-tabletten bei gesunden Personen eine relative Lymphocytose erzeugen (vgl. auch Turin²²⁶). Kappis¹⁰¹) fuhr die Lymphocytose bei Morbus Basedowi teilweise auf lymphatische Herde zurück, die in größerer oder geringerer Menge in den Strumen vorkommen. Nicht selten tritt relative Lymphocytose im Verlaufe schwerer Anämien auf. Über ihre Bedeutung für die Diagnose der echten Pseudoleukämie (Ehrlich und Pinkus) vgl. später. Mehrfach wurden relative Lymphocytosen nach Milzexstirpationen beobachtet (Bertrand), doch scheint es sich hierbei um eine rasch vorübergehende Veränderung zu handeln. Experimentell gelingt es durch verschiedene Eingriffe, wie z. B. durch Tuberkulin- oder Pilokarpin-Injektionen (Waldstein), sowie durch Einspritzungen von Staphylokokken-Bouillon Lymphocytose, beziehungsweise lymphocytenreiche Exsudate zu erzeugen (Wolff und Torday²⁴⁰), Pröschner¹⁸⁰). Es kommt hierbei sowohl auf die verwendete Tierart als auch auf die verwendete Substanz an, indem unter Umständen dieselbe Substanz bei verschiedenen Tieren Exsudate verschiedener Zusammensetzung bewirken kann.

e) Mononukleose. Vermehrung der großen mononukleären Zellen Ehrlichs wurde mehrfach beobachtet, so vor allem bei der Malaria (Pösch¹⁷⁴), ferner bei allen fiebernden Fällen von Flecktyphus (Lucksch¹³⁴), bei Trypanosomiasen (Donovan^{45a}) usw.

Leukopenie wird fast stets durch eine mehr oder minder beträchtliche Verminderung der polymorphkernigen Leukocyten bedingt, geht daher mit einer relativen Lymphocytose einher. Häufig ist sie Vorläufer einer Hyperleukocytose (vgl. oben), insbesondere bei entzündlichen Affektionen, kann aber bei denselben auch lange Zeit bestehen und ist dann für manche Krankheiten, wie z. B. für den Abdominaltyphus charakteristisch.

Beträchtliche Leukopenie mit hochgradiger, relativer Lymphocytose wurde in einzelnen Fällen von Sepsis beobachtet, so von E. Schwarz²⁴⁹) (Verminderung der weißen Blutkörperchen auf 600, dabei ausschließlich Lymphocyten und völliges Fehlen von Granulocyten) und Türk²²⁵) (in einem Falle 940 weiße Blutkörperchen, darunter 93,5% Lymphocyten, in einem anderen Falle allerdings keine Leukopenie, vielmehr 16,700 weiße Blutkörperchen, darunter 84,8% Lymphocyten). Allerdings ist es wenigstens für die beiden letzterwähnten Fälle Türks nach der Beschreibung der Zellen fraglich, ob es sich tatsächlich um Lymphocyten (oder vielleicht größtenteils um Myeloblasten?) gehandelt hat.

Einen häufigen Befund bildet die Leukopenie bei manchen Formen von Anämie mit Splenomegalie (Petrina¹⁷²), Jaksch, Ascoli usw.), bei Lebercirrhosen, bei schweren Phosphorvergiftungen (Pisarsky¹⁷³). Experimentell kann sowohl vorübergehende als auch dauernde Leukopenie durch verschiedene Eingriffe hervorgerufen werden. Loewit erzeugte diese Veränderung durch Injektion verschiedener Eiweißstoffe; wir finden sie ferner bei experimentellen Trypanosomiasen (Yakimoff²⁴³), bei der Serumkrankheit, bei der Peptonvergiftung und der experimentellen Serumanaphylaxie (Weiß und Tsuru²³³). In diesen Fällen ist die hochgradige Leukopenie rasch von einer polymorphkernigen Leukocytose gefolgt (Biedl und Kraus²⁶), Nowotny). Länger dauernde Leukopenie wird vor allem durch Röntgen- und Radiumstrahlen (Heineke⁷³), Krause und Ziegler¹⁰⁹), Literatur bei Warthin²²⁹), vgl. auch Aschoff⁹), sowie durch die analoge Wirkung von Cholininjektionen (Exner und Sywek, Werner und Lichtenberg²³⁵) hervorgerufen, doch tritt auch in diesen Fällen nach Wegfall der Schädigung in relativ kurzer Zeit wieder eine völlige Regeneration des Blutes ein.

Die Entstehung der Leukocytose (beziehungsweise Lymphocytose) und der Leukopenie versuchte man in erster Linie durch die Wirkung chemotaktischer Einflüsse zu erklären. Seit Pfeffer den positiven und negativen Chemotropismus genauer studierte, wurden auch die chemotaktischen Wirkungen mannigfacher Substanzen auf Leukocyten eingehend geprüft und das Entstehen einer Leukocytose, Lymphocytose und Leukopenie durch derartige Vorgänge erklärt.

So führt Limbeck in gleicher Weise wie Rieder die entzündliche Leukocytose auf eine Chemotaxis zurück (Fernwirkung der Bakterien, beziehungsweise ihrer Stoffwechselprodukte auf weiße Blutkörperchen). Roemer erklärt die Leukocytose durch einen formativen Reiz, den Zerfallsprodukte der Bakterien oder anderer Zellen auf Leukocyten im venösen Blute, nicht in den blutbildenden Organen ausüben. Schulz betrachtet auf Grund von experimentellen Untersuchungen (Injektion von Bakterienproteinen und -kulturen) die Hypo- und Hyperleukocytose lediglich durch verschiedene Verteilung der Leukocyten in dem Gefäßsystem hervorgerufen, indem bei Hypoleukocytose in den peripheren Gefäßen eine Hyperleukocytose in den zentralen bestehe und umgekehrt. Gegen diese Erklärung wenden sich auf Grund umfangreicher experimenteller Untersuchungen Goldscheider und Jakob, aber auch sie treten für die hohe Bedeutung chemotaktischer Einflüsse ein und erblicken das Wesen der Hypo- und Hyperleukocytose darin, daß bei ersterer die Leukocyten in die Kapillaren und kleinsten Gefäße bestimmter Organe, namentlich der Lungen getrieben und dort festgehalten werden, während die Hyperleukocytose dadurch zustande komme, daß in die Lymphbahnen übertretende Stoffe einen vermehrten Transport von weißen Blutkörperchen in die Blutbahn bewirken, wobei es sich wahrscheinlich nur in geringem Grade um Neubildung von Leukocyten handle; vielmehr scheinen in den blutbereitenden Organen, namentlich im Knochenmarke, zahlreiche Elemente zur Abstoßung bereit zu liegen. Auch Ehrlich führt die Leukocytose darauf zurück, daß chemotaktische Substanzen im Blute kreisen, welche die weißen Blutzellen aus ihrer Brutstätte, dem Knochenmarke, anlocken.

Diese Anschauung blieb allerdings nicht unwidersprochen. Schon Loewit spricht chemotaktischen Einflüssen jede Bedeutung für die Entstehung der Leukocytose ab. Er legte für das Zustandekommen derselben das größte Gewicht auf die ihr angeblich stets vorhergehende Hypoleukocytose und nahm an, daß es infolge einer durch verschiedene Momente auslösbaren Verminderung der Leukocytenzahl im Blute zu einem vermehrten Zuflusse jugendlicher, leukocyitärer Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen zum

Blute komme. Allerdings hat sich dieser unlösbarer Zusammenhang zwischen Hypoleukocytose (Leukopenie und Leukolyse) und Hyperleukocytose bei den nachfolgenden Untersuchungen, insbesondere von Goldscheider und Jakob nicht feststellen lassen. Wenn auch tatsächlich der Leukocytose sehr häufig eine Leukopenie vorhergeht, so ist dies nicht regelmäßig der Fall.

Es sei hier erwähnt, daß Botkin²⁹⁾ an den weißen Blutkörperchen außerhalb des Organismus bei Temperaturen zwischen 36,5° und 41° Zerfallserscheinungen beobachtete und diese Leukocytolyse der Loewitschen Leukolyse gleichsetzt.

Aber auch neuere Untersuchungen legen das Schwergewicht bei Entstehung der Leukocytose weniger auf chemotaktische Einflüsse, als vielmehr auf die Reaktionsfähigkeit und Funktionstüchtigkeit der blutbildenden Organe, in erster Linie also des Knochenmarkes. Insbesondere vertritt Nägeli diese Auffassung auf Grund verschiedener klinischer und experimenteller Erfahrungen.

So konnte Bauer¹⁹⁾ bei einem Typhuskranken durch subkutane Injektion steriler Terpentinelösung während des fieberhaften Stadiums weder Leukocytose noch Abszesse erzeugen, während bei einem anderen Typhusfall erst 14 Tage nach der Injektion, nachdem bereits die Rekonvaleszenz eingesetzt hatte, plötzlich an der Injektionsstelle ein Abszeß auftrat. Kast und Gütig¹⁰³⁾ beobachteten bei Typhuskranken trotz Hinzutretens verschiedener entzündlicher Affektionen niemals Leukocytose, die Leukocytenzahl betrug stets unter 7.000. Wohl aber fanden sie Leukocytose bei Typhen bei Hinzutreten von Abszessen zwischen dem 41. und 46. Krankheitstage, nachdem bereits Entfieberung eingetreten war, Erfahrungen, die sich mit jenen von Limbeck¹²²⁾, Halla⁷⁰⁾, Rieder¹⁸⁶⁾, Türk²²⁴⁾ decken, während allerdings Jakseh⁹⁵⁾ und Grawitz bei Komplikation des Typhus durch Pneumonie Leukocytose beobachteten. In einer Beobachtung Joachims⁹⁷⁾ verschwand die in einem Falle von Arsenwasserstoffvergiftung bestandene Eosinophilie während eines hinzutretenden Typhus, um erst in der Rekonvaleszenz wieder aufzutreten. Pauliçek¹⁷⁴⁾ beobachtete in einem Falle von Leukopenie das Ausbleiben einer Verdauungsleukocytose, auch Leukocytotica blieben wirkungslos.

Ebenso beweisen mehrere tierexperimentelle Untersuchungen die ausschlaggebende Bedeutung der Knochenmarkstätigkeit für das Zustandekommen der Leukocytose (vgl. Werigo und Jegunow²³⁴⁾, Lengemann¹²⁰⁾, Rubinstein¹⁸⁹⁾ u. a.).

Letzterer konnte in Versuchen am Kaninchen nachweisen, daß unter dem Einflusse von Leukocytoticis die polymorphkernigen Leukocyten aus dem Knochenmarke verschwinden und in das Blut übertreten, während an ihrer Stelle reichliche Vorstufen derselben im Marke sich finden. Er faßt daher auf Grund seiner Versuche die polymorphkernige Leukocytose als eine Funktion des Knochenmarkes auf. Zu analogen Schlußfolgerungen gelangt auch neuerdings Lossen¹²⁹⁾ bei Untersuchungen über das Verhalten des kindlichen Knochenmarkes bei verschiedenen Krankheiten; er nimmt an, daß unter dem Einflusse von pyogenen Infektionen eine gesteigerte Reifung der Myelocyten zu polymorphkernigen Leukocyten stattfindet.

Alle diese Beobachtungen beweisen wohl in eindeutiger Weise die hohe Bedeutung der Funktionstüchtigkeit des Knochenmarkes für das Zustandekommen einer Leukocytose und haben dazu geführt, daß neuerdings z. B. Decastello und Krjukoff⁴²⁾ die nach Injektionen von Leukocytoticis entstehenden Änderungen des Blutbildes zur klinischen Funktionsprüfung des Knochenmarkes verwenden. Freilich ist zuzugeben, daß selbst bei starker Leukocytose nicht immer die erwartete, gesteigerte Proliferation des leukoblastischen Gewebes im Knochenmarke zu erweisen ist (vgl. z. B. die Befunde

von Schur und Loewy²⁰⁷⁾), doch ist dieselbe den vorliegenden Befunden nach wohl meist vorhanden. Den entgegenstehenden Beobachtungen gegenüber ist der Einwand gewiß nicht von der Hand zu weisen, daß es oft nicht möglich ist, ausreichende Anteile des Markes histologisch zu untersuchen. Andererseits steht aber, wie sich aus den späteren Ausführungen ergeben wird, die Tatsache fest, daß gesteigerte Proliferation des leukoblastischen, beziehungsweise lymphoblastischen Gewebes nicht unbedingt mit Leukocytose, beziehungsweise Lymphocytose, d. h. mit Ausschwemmung der betreffenden Zellen in das strömende Blut, einhergehen muß, so daß bei der Entstehung der Leukocytose und Lymphocytose zweifellos auch Reize eine große Rolle spielen, die die Zellen „anlocken“, also die Ausschwemmung der in gesteigertem Maße produzierten Zellen bedingen. Für die Wirksamkeit derartiger spezifisch chemotaktischer Stoffe spricht auch das Auftreten bestimmter Leukocytosen unter dem Einflusse bestimmter Reize. Zwar fand neuerdings Hock²⁵⁾, daß verschiedene chemische Reagentien neutraler, alkalischer und saurer Reaktion in gleicher Weise eine Vermehrung aller Arten weißer Blutkörperchen bewirken, nicht aber spezifisch eine bestimmte Art derselben anlocken, doch stehen dem zahlreiche andere Beobachtungen über die Wirkung von Bakterientoxinen, Organextrakten usw. gegenüber. Und erst in jüngster Zeit konnten z. B. Bertelli, Falta und Schweiger²⁴⁾ zeigen, daß Substanzen wie Adrenalin, Pilocarpin, Pituitrin, Cholin usw. in bestimmter Weise bald auf die neutrophilen, bald auf die eosinophilen Zellen einwirken. Die genannten Autoren glauben auch durch ihre Untersuchungen einen Einblick in die Wirkungsweise chemotaktischer Substanzen gewonnen zu haben und nehmen an, daß der chemotaktische Reiz parallel mit Tonusschwankungen im vegetativen Nervensystem verläuft.

Ein Beweis für die Bedeutung chemotaktischer Einflüsse wird gewöhnlich in der sog. lokalen Eosinophilie erblickt, in der Anhäufung reichlicher eosinophiler Zellen im Sputum von Asthmatikern, im Inhalte von Pemphigusblasen, sowie in verschiedenen Organen und Geweben (in chronisch entzündlichen Lymphdrüsen, in Nasen-, Rektum-Polypen usw.). Die in vielen dieser Fälle gleichzeitig bestehende Eosinophilie des Blutes, die Anhäufungen der eosinophilen Zellen in der Umgebung von Blutgefäßen und der Nachweis von Auswanderungsvorgängen sprechen in solchen Fällen allerdings in hohem Maße dafür, daß hier eine Anlockung dieser Zellen durch chemotaktische Reize die Ursache der lokalen Eosinophilie sein dürfte. Auch in diesen Fällen besteht aber wohl zweifellos gleichzeitig eine gesteigerte Mehrproduktion solcher Zellen im Knochenmarke, wenngleich noch keine ausreichenden anatomischen Untersuchungen darüber vorliegen. Auch die einschlägigen Beobachtungen von Schlecht beweisen, daß der Ursprung der Eosinophilie und der Mastzellenvermehrung in einer gesteigerten Bildung der betreffenden Zellart im Knochenmarke zu suchen ist, wobei sich die Wirkung chemotaktischer Einflüsse nicht ausschließen läßt. Für die Wirksamkeit letzterer spricht insbesondere das bekannte Neußersche Experiment, der bei einem Pemphiguskranken mit starker Blut-Eosinophilie und sehr zahlreichen eosinophilen Zellen in dem Inhalte der Pemphigusblasen in einer durch ein Vesicans, also nicht durch das spezifische Krankheitsgift erzeugten Blase lediglich neutrophile Zellen fand.

Immerhin ist, wie schon früher angedeutet, gerade bei der lokalen Eosinophilie daran zu denken, ob nicht ein Teil der hier in Betracht kommenden Zellen lokal ent-

standen, also nicht durch Chemotaxis aus dem Blute, beziehungsweise den blutbildenden Organen angelockt und angeschwemmt worden ist.

Für die Funktion der eosinophilen Zellen hat jüngst E. Schwarz^{211a)} eine Hypothese entwickelt, welche sie in Beziehung zur sekretorischen Tätigkeit von Drüsen und von pathologischen Sekretionsvorgängen bringt; damit stünde im Konnex ihre lokale Verbreitung unter physiologischen Verhältnissen, wie in der Schleimhaut des Magens und Darmkanals in der Umgebung der Drüsen, ihre reichliche lokale Anhäufung bei gewissen pathologischen Prozessen (vgl. oben), die mit vermehrter, teilweise auch nach einer bestimmten Richtung veränderter abnormer Sekretion einhergehen. Auch für die Hautaffektionen wie Pemphigus und Dermatitis herpetiformis Dühring rekuriert Schwarz auf eine gesteigerte sekretorische Tätigkeit der Epithelien, in welcher Auffassung er dadurch unterstützt wird, daß mit der Annahme eines entzündlichen Vorganges sowohl das Fehlen einer Hyperämie als auch die Plötzlichkeit und Schnelligkeit, sowie die Lokalisation der Blasen im Rete schwer zu vereinigen sind. Die eosinophilen Zellen würden mit dem Sekretionsvorgang in direkter Beziehung stehen, indem sie ein Hormon für die autonom innervierten sekretorischen Zellterritorien produzieren. Die Tatsache, daß Pilocarpin allgemeine Eosinophilie erzeugt, während Atropin und Adrenalin die eosinophilen Zellen zum Schwinden bringen, sowie eine Reihe anderer Erfahrungen (vergl. die zit. Arbeit von Bertelli, Falta u. Schweiger) würden damit im Einklange stehen.

Die vorgebrachten Erwägungen führen zu dem Schlusse, daß die Leukocytose, beziehungsweise Lymphocytose auf einer durch mannigfache chemotaktisch wirkende Reize ausgelosten, gesteigerten Produktion der betreffenden Zellart in ihren Entstehungsorten und einer vermehrten Ausschwemmung dieser Zellart in die Blutbahn beruht. Das Auftreten oder Ausbleiben einer Leukocytose bei Wirksamkeit derartiger in ihrer Wirkung auf das Blutbild bekannter Reize stellt mithin ein klinisch gut verwertbares Zeichen für die Funktionstüchtigkeit, beziehungsweise für eine schwere Schädigung der blutbildenden Organe dar. Damit hängt es auch zusammen, daß derselbe Reiz (z. B. Staphylococcen) gewöhnlich Leukocytose, bei schwerster Infektion aber Leukopenie erzeugen kann. So kommt der Leukocytose eine gewisse prognostische Bedeutung (vgl. früher) zu, die auch experimentell, z. B. bei Pneumococceninfektion (Fischl), bei Diphtherie bestätigt wurde.

Nur anhangsweise sei die sogenannte lokalistische Theorie der Leukocytose erwähnt, die von Schur und Loewy²¹⁷⁾, insbesondere aber von Grawitz¹⁶⁵⁾ vertreten wird. Sie erklärt die Leukocytose dadurch, daß die verschiedensten Gewebe durch Proliferation ihrer Stützsubstanzen Leukocyten bilden und in die Blutbahn abgeben können, beziehungsweise daß Leukocyten aus den Entzündungs- und Eiterherden in die Blutbahn gelangen. Diese Annahme ist aber durch zahllose histologische Untersuchungen wohl zur Genüge widerlegt.

Was bezüglich der Entstehung der Leukocytose eben gesagt wurde, gilt womöglich in noch höherem Maße für die Leukopenie. Eine negative Chemotaxis scheint bei ihrer Entstehung wohl nur ausnahmsweise eine Rolle zu spielen (so vielleicht bei der Malaria), vielmehr ist die Ursache der Leukopenie fast stets in einem Versagen der leukopoetischen Tätigkeit des Knochenmarkes zu erblicken. Dies kann durch anatomisch nachweisbare Läsionen oder durch funktionelle Störungen bedingt sein, welche auf einer durch irgendeine Schädlichkeit hervorgerufenen mangelhaften Bildung oder verhinderten Ausschwemmung der Leukocyten beruhen. So läßt sich die gleiche Leukopenie, die regelmäßig bei dem Abdominaltyphus zu beobachten ist, nach Studer²²²⁾ und Lange¹¹⁵⁾ auch experimentell durch intravenöse Injektion von Typhustoxin erzeugen; nach Azzurini und Massart¹⁵⁾ wird beim Hunde

die durch eine solche Injektion erzeugte Leukopenie sowohl durch verminderten Übertritt der Leukocyten und Lymphocyten ins Blut, als auch durch Leukolyse und Lympholyse und durch verminderte Bildung dieser Zellen innerhalb der blutbereitenden Organe hervorgerufen. Für die Leukopenie nach Röntgenbestrahlung kommt übereinstimmenden Untersuchungen zufolge die direkte Zerstörung der Leukocyten im strömenden Blute und in den blutbereitenden Organen (Aubertin und Beaujard¹⁴), Giuffré et Pirone⁶³) usw.), vielleicht auch die Wirkung eines sogenannten Leukotoxins in Betracht.

B. Leukämische Blutveränderung.

Den bisher besprochenen Formen der Leukocytose wären jene anzureihen, bei welchen solche Zellformen im Blute auftreten, die normalerweise nur in den blutbildenden Organen vorhanden sind.

a) Neutrophile und eosinophile Myelocytose (Myelämie). — Während bei Säuglingen der ersten Lebenswochen auch normalerweise vereinzelte Markzellen im Blute vorkommen (Zelenski und Cybulski²⁴⁴), sind dieselben später beim gesunden Kinde niemals im Blute zu finden, wohl aber relativ oft bei verschiedenen Infektionskrankheiten, z. B. Diphtherie, Scharlach usw., und zwar um so häufiger, je jünger die Kinder sind. Auch bei Erwachsenen werden vereinzelte Myelocyten bei verschiedenen Infektionskrankheiten im Blute gefunden, so bei der krupösen Pneumonie u. a., ferner bei verschiedenen Prozessen, welche mit starker Reizung des Knochenmarks einhergehen — Reizungsmyelocytose —, wie z. B. bei schweren Anämien, bei manchen Intoxikationen, metastatischen Tumoren des Knochenmarkes (Kurpjuweit¹¹⁴), Decastello⁴⁰) u. a.).

Reichliches Auftreten neutrophiler und eosinophiler Myelocyten charakterisiert das Blutbild gewisser Formen von Leukämie und Chlorom.

Die gemischtzellige, **myelogene** (E. Neumann), myeloide (Ehrlich), myeloische (Aschoff-Naegeli) **Leukämie** geht in der Regel mit einer beträchtlichen Vermehrung der weißen Blutkörperchen (435000 bis 1000000 im mm³) einher, doch ist dieselbe bisweilen sehr gering (etwa 28000 im mm³); das Verhältnis von W:R ist daher im allgemeinen bei der Leukämie 1:20, ja selbst 1:2 oder 1:1, kann aber auch nur 1:200 betragen. Die Unterscheidung zwischen leukocytotischem und leukämischem Blutbilde kann sich daher nicht, wie früher angenommen wurde, lediglich auf die Feststellung der Leukocytenzahlen stützen, sondern ist nur auf Grund der histologischen Untersuchung des Blutes zu treffen.

Bei der myelogenen Leukämie finden wir im Blute durchschnittlich etwa 50 % polymorphkernige, neutrophile und eosinophile Leukocyten, etwa 40 % neutrophile, eosinophile und basophile Myelocyten; die restierenden 10 % verteilen sich auf die übrigen Zellarten. Nach Ehrlich ist stets eine absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen und der Mastzellen vorhanden (bei besonders starker Vermehrung letzterer Zellen wird auch von Mastzellenleukämie gesprochen (Fall Joachim 56,4 %, Mastzellen, Fall Tomaszewski^{22 2b}) bis zu 40 % Mastzellen)). In den einzelnen Fällen wechselt das Blutbild sehr erheblich, ohne daß eine Notwendigkeit vorläge, deshalb von „atypischen“ Leukämien zu sprechen. Übrigens ändert sich das Blutbild der Leukämie auch je nach dem Stadium der Krankheit, z. B. terminale Zunahme der Myelo-

blasten infolge agonaler Erschöpfung des Knochenmarkes bis zu 54 % aller weißen Blutkörperchen, (Nägeli), ferner unter dem Einflusse therapeutischer Eingriffe (Arsenmedikation, Röntgenbehandlung; Literatur bei Decastello und Kienboeck⁴¹⁾) oder interkurrenter Erkrankungen. Namentlich bei dem Hinzutreten von Infektionskrankheiten nimmt die Zahl der weißen Blutkörperchen oft sehr stark ab (z. B. von 250 000 auf 8 900). Ebenso ändert sich das relative Verhältnis der einzelnen Zellarten, so daß normale Verhältnisse zustande kommen. Ob es sich hierbei um einen durch Bakterientoxine hervorgerufenen gesteigerten Leukocytenzerfall, Leukolyse, handelt, wofür in manchen Fällen die gesteigerte Harnsäureausscheidung sprechen könnte, oder um krankhafte Änderung der Blutbildung, Veränderungen in den blutbildenden Organen usw. ist noch nicht klar gestellt.

In jenen Fällen, die als akute myelogene Leukämie bezeichnet werden, ist die Vermehrung der Leukocyten meist, aber nicht immer weit geringer als in den chronischen Fällen. Auch kann die Vermehrung der eosinophilen und Mastzellen geringer sein oder ganz ausbleiben. Nägeli spricht die in solchen Fällen vorhandenen mangelhaft gekörnten Myelocyten als Myeloblasten an und bezeichnet diese Fälle daher als Myeloblastenleukämie (vgl. später). Doch haben wir in einschlägigen Fällen auch durchwegs regelmäßig gekörnte Zellen gefunden, die in dieser Hinsicht vollkommen typischen Myelocyten entsprechen würden, jedoch häufig einen mehr oder weniger gelappten Kern darboten und in dieser Beziehung allerdings an Myeloblasten erinnerten. Analoge Blutbefunde weisen auch manche Fälle von Chlorom auf.

Von der myelogenen Leukämie ist die **lymphatische Leukämie** scharf zu trennen, bei welcher sich eine absolute und relative, manchmal eine exzessive Vermehrung der Lymphocyten im Blute findet. Die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen beträgt in der Regel 40 000 bis 500 000 und darüber (W:R etwa 1:40, ja selbst 1:2), darunter befinden sich bis zu 99 % Lymphocyten, und zwar vorwiegend typische kleine Formen, daneben aber auch größere Lymphocyten. Das Blutbild ist daher im Gegensatz zur myelogenen Leukämie sehr einförmig. Auch bei der lymphatischen Leukämie, bei welcher gleichfalls eine akute und eine chronische Form unterschieden wird, schwankt die Zahl der weißen Blutkörperchen in verschiedenen Fällen innerhalb weiter Grenzen; Fehlen einer Vermehrung der Gesamtzahl derselben, also starke relative Lymphocytose, charakterisiert die sogenannte echte Pseudoleukämie, doch gibt es auch Fälle dieser überhaupt seltenen Erkrankung ohne jegliche Veränderung des Blutes. Entzündliche oder infektiöse Prozesse (Tuberkulose usw.) verändern das Blutbild der lymphatischen Leukämie in analoger Weise wie bei der myelogenen Leukämie. Auch hier kann die quantitative und qualitative Änderung des Blutbildes zur Herstellung normaler Verhältnisse führen, z. B. Abnahme der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen von 75 680 auf 2 400, wobei statt 96,5 % Lymphocyten und 3,5 % polymorphkernige Leukocyten 39,5 % Lymphocyten und 60,5 % polymorphkernige Leukocyten vorhanden sind.

b) Vermehrung großer, einkerniger, ungranulierter Leukocyten (Lymphoblasten, Myeloblasten, Leukosarkomzellen). — Es handelt sich hierbei um das Auftreten jener früher besprochenen Zellformen, deren Deutung und Histogenese noch immer umstritten ist. In diesen Fällen liegt in der Regel eine beträchtliche Vermehrung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen vor (bis zu 800 000 und mehr im mm³), wobei die genannten

Zellen 50—70 ‰, ja bisweilen 99 ‰ aller farblosen Blutkörperchen ausmachen. Manchmal ist die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen nur unwesentlich oder gar nicht vermehrt, während jene Zellen 40—50 ‰ der farblosen Blutkörperchen ausmachen.

Von jenen Autoren, welche diese Zellen mit den großen Lymphocyten identifizieren oder sie als besondere Lymphocyten vom Typus Riederscher Zellen bezeichnen, wird das reichliche Auftreten derselben im Blute als Lymphocytose aufgefaßt, wie sie besonders die akute lymphatische Leukämie charakterisieren soll. Dementsprechend werden dann solche Fälle als großzellige lymphatische Leukämie, Makrolymphocytenleukämie, Lymphoblastenleukämie, Lymphoidzellenleukämie bezeichnet.

Diese einheitliche Deutung derartiger Fälle ist jedoch auf Grund der zahlreichen, derzeit bereits vorliegenden Beobachtungen nicht mehr aufrecht zu halten. Vielmehr konnten eingehende Untersuchungen feststellen, daß, wie bereits ausgeführt, die hier in Betracht kommenden großen, einkernigen ungranulierten Zellen verschiedener Herkunft sind und daß dementsprechend die betreffenden Fälle verschieden gedeutet werden müssen.

In einer Reihe von Fällen sind diese Zellen mit den Nägelischen Myeloblasten zu identifizieren, wofür eine genaue histologische Untersuchung wie auch der Ausfall der Oxydasereaktion spricht. Diese Zellen gelangen vereinzelt bei manchen Formen schwerer Anämie ins Blut, ja sie können hier in seltenen Fällen auch zahlreich vorkommen, ohne daß eine Gesamtvermehrung der weißen Blutkörperchen resultieren würde (Butterfield, Herz), gewöhnlich sind sie aber in großer Zahl vorhanden (80—90 ‰) und charakterisieren dann das Blutbild der sogenannten Myeloblastenleukämie, beziehungsweise entsprechender Formen des Chloroms. Untersuchungen der jüngsten Zeit (Sternberg^{220a}) tun dar, daß die Fälle von Myeloblastenleukämie bzw. akuter myelogener Leukämie Infektionskrankheiten mit starker Mitbeteiligung des myeloblastischen Apparates sind. Hierfür spricht auch das Vorkommen akut verlaufender Erkrankungen, bei welchen die Vermehrung der Myeloblasten mehr in der Art einer vorübergehenden Leukocytose, Myeloblastenleukocytose, auftritt und die Blutveränderung, wie in einer nicht publizierten Beobachtung Paltauf's, wieder zurückgeht oder auch vollkommene Heilung eintritt, wie in einem früher bereits erwähnten Falle von Türk. Andere Fälle verlaufen offenbar infolge der ihnen zugrunde liegenden schweren infektiös-toxischen Ursache allerdings letal, aber es finden sich keine der für die Leukämie als Systemerkrankung zu fordernden Organveränderungen, vielmehr bestehen ausschließlich ein infektiöser Milztumor, geschwellte Lymphdrüsen, Fettmark oder fleckig gerötetes Mark. Da sich in den einzelnen Fällen dieser Affektion auch schwere Schädigungen der roten Blutkörperchen (Lyse, Verminderung auf 1 000 000 oder weniger), sowie zahlreiche Erythroblasten, auch Megaloblasten finden, so scheint es, daß ihr eine schwere toxische Schädigung des Knochenmarks zugrunde liegt. Damit könnte auch der früher erwähnte Befund von Jagič in Einklang stehen, der eine degenerative Schädigung der Myelocyten annahm.

Die Ursache des Auftretens großer Mengen von Myelocyten oder Myeloblasten im Blute liegt zweifellos einerseits in einer gesteigerten Produktion dieser Zellen im Knochenmarke, andererseits in einer Ausschwemmung derselben, noch ehe sie, wie de norma, zu polymorphkernigen Leukocyten umgewandelt wurden. Es muß mithin auch eine funktionelle Störung des

Knochenmarkes angenommen werden, die darin besteht, daß es die Fähigkeit verliert, unfertige, unreife Zellen zurückzuhalten. Inwieweit unter besonderen Verhältnissen auch außerhalb des Knochenmarkes, vor allem in der Leber und Milz Myelocyten, beziehungsweise Myeloblasten gebildet und von hier in das Blut abgegeben werden können, soll später (myeloide Metaplasie) besprochen werden.

In einer anderen Reihe von Fällen sind die fraglichen großen einkernigen Zellen von den kleinen und großen Lymphocyten des normalen und leukämischen Blutes ebenso wie von den eben besprochenen Myeloblasten morphologisch und histogenetisch vollständig verschieden. Wir konnten zeigen, daß sich in diesen Fällen gewöhnlich tumorartige Bildungen in den blutbereitenden Organen finden, die nur dann fehlen und hyperplastische Bildung vortäuschen, wenn der Tod frühzeitig durch interkurrente Erkrankungen erfolgt. In solchen Fällen stammen jene einkernigen Zellen des Blutes zweifellos aus den geschwulstartig gewucherten lymphatischen Organen, die fast ausschließlich aus diesen Zellen bestehen, und stellen somit in gewissem Sinne „Geschwulstzellen“ oder „atypische Lymphocyten“ dar. Sie charakterisieren dann eine eigenartige atypische, der Lymphosarkomatose nahestehende Wucherung des lymphatischen Apparates, die als Leukosarkomatose bezeichnet wird (Sternberg^{217, 219}), beziehungsweise entsprechende Formen des Chloroms (Chloroleukosarkomatose).

Alle hier geschilderten leukämischen, beziehungsweise leukämoiden Blutbefunde gehen mit einer Verminderung der Erythrocyten wechselnden Grades einher. Die Zahl derselben beträgt durchschnittlich 3 Millionen. Bisweilen erreicht dieselbe so hohe Grade wie bei der perniziösen Anämie, so daß das Blutbild derartiger Fälle gleichsam eine Kombination perniziöser Anämie und myelogener Leukämie zum Ausdrucke zu bringen scheint. Ziemlich übereinstimmend spricht sich aber die Mehrzahl aller Autoren dahin aus, daß in diesen Fällen nicht ein besonderes Krankheitsbild (Leukanämie Leube), sondern entweder eine Leukämie mit beträchtlicher Zunahme der Anämie oder umgekehrt eine Affektion des erythroblastischen Apparates mit besonders starker regenerativer Beteiligung des leukoblastischen Gewebes im Knochenmarke (Carducci³⁷) vorliegt (vergl. S. 134).

Neuerdings macht Margarethe Levy¹²¹) darauf aufmerksam, daß auch andere Erkrankungen als die Leukämie mit leukanämischem Blutbefunde einhergehen können, so metastastische Knochenmarktumoren und Fälle von Splenomegalie (Morbus Banti).

Anhangsweise sei das Auftreten der übrigen früher angeführten, unter pathologischen Verhältnissen im Blute vorkommenden Zellarten besprochen.

a) Die Türkschen Reizungsformen finden sich bei länger dauernden Leukocytosen oder bei Anämie erzeugenden Kachexien; über ihre Deutung vergleiche früher.

b) Plasmazellen scheinen nur in sehr seltenen Fällen im Blute vorzukommen. Den vorliegenden Angaben zufolge sollen sie in vereinzelt Fällen von Leukämie und Myelom, sowie ausnahmsweise bei chronisch entzündlichen Affektionen im Blute angetroffen worden sein. Ihre Genese, ihre Abstammung von Bindegewebszellen, beziehungsweise von Endothelzellen oder Lymphocyten, leukocytoiden Zellen und Lymphoblasten wurde bis in die jüngste Zeit vielfach diskutiert. Heute gehen wohl die Anschauungen der meisten Autoren dahin, daß die Plasmazellen von Lymphocyten abstammen, gleichgültig welcher

Herkunft letztere sein mögen. Die einschlägige Literatur findet sich in den Referaten von Schaffer¹⁹³⁾ und Joannovics⁹⁸⁾ zusammengestellt.

c) Megakaryocyten, Knochenmarksriesenzellen, kommen unter verschiedenen pathologischen Bedingungen, bisweilen sogar in großer Zahl im strömenden Blute vor. Aschoff⁷⁾ fand sie in den Kapillaren der Lunge bei vielen Infektionskrankheiten (Pneumonie, Erysipel, Typhus, Masern, Diphtherie usw.), bei Verbrennungen, bei Eklampsie, bei Leukämie usw. und führt auf Grund von Tierversuchen ihr Auftreten im Blute auf chemotaktische Einflüsse zurück. Maximow¹⁴⁵⁾ sieht die Ursache der Knochenmarksriesenzellenembolien in mechanischen Eingriffen. Eingehende Versuche über diese Frage (intravenöse oder intraperitoneale Injektionen von Parenchymbrei) stellten Lubarsch^{130–132)} und seine Schüler (Lengemann¹¹⁹⁾) an, ebenso Foà⁵⁷⁾ und E. Schwarz²¹⁰⁾. Nach Lubarsch, dem die übrigen Untersucher im wesentlichen beipflichten, werden diese Riesenzellenembolien in erster Linie durch eine allmähliche Lockerung des Zusammenhanges des Knochenmarkes bedingt, wodurch Zellkomplexe mobil werden (Myelokinese). Die Embolien entstehen bei Reizung des Knochenmarkes durch Bakterien oder ihre Gifte, bei Zerfall von normalen oder krankhaften Körperzellen in der Blutbahn und bei Resorption positiv chemotaktischer Stoffe von irgendeiner Stelle des Körpers aus.

d) Vereinzelt treten im Blute Zellen von Pigmentsarkomen sowie Endothelien (z. B. nach den Angaben von Ponfick bei Recurrens) auf.

VII. Pathologie der blutbildenden Organe.

Von Carl Sternberg (Brünn).

I. Allgemeine Bedeutung derselben.

Die blutbereitenden Organe, das Knochenmark und das allenthalben im Körper teils in Form selbständiger Organe (Milz, Lymphknoten, Tonsillen), teils in Form kleinerer oder größerer Einlagerungen an verschiedenen Stellen (Schleimhäute, äußere Haut, Magendarmtrakt, Leber, Netz, Knochenmark usw.) verteilte lymphatische Gewebe sind in den Lymph- und Blutkreislauf eingeschaltet und haben nicht nur die Aufgabe der Blutbildung, sondern auch die Aufgabe, in Blut und Lymphe gelangte korpuskuläre oder auch gelöste fremde Stoffe zurückzuhalten. Auch in dieser Hinsicht zeigen die einzelnen blutbereitenden Organe eine weitgehende Analogie und vielfache Wechselbeziehung und dokumentieren so eine innere Zusammengehörigkeit, eine Zugehörigkeit zu einem Organsysteme. Gelangen Erreger akuter Infektionen in den Organismus, so werden sie zunächst in den regionären Lymphdrüsen festgehalten; Bau und Funktion dieser Organe sind ihrer Vermehrung nicht günstig; die Erreger finden hier verschiedene Hemmnisse, die zwar lokale reaktive Veränderungen zulassen, aber den Transport behindern können. Die entzündliche Schwellung der regionären Lymphdrüsen bei akuten Infektionen der mannigfachsten Art ist daher auch tatsächlich eines der am längsten bekannten Symptome von Infektionskrankheiten (bei Infektionen mit Staphylokokken, Streptokokken, Diplokokken, Gonokokken, Diphtherie-, Typhus-, Milzbrand-, Pest-Bazillen usw.). In gleicher Weise werden in der Milz entsprechend ihrer Funktion den Elementen des Blutes gegenüber Infektionserreger, die im Blute zirkulieren, aufgehalten, und auch hier sehen wir dann analoge Veränderungen sich entwickeln, wie in den Lymph-

drüsen; der akute Milztumor bildet dementsprechend auch ein konstantes Symptom der meisten akuten Infektionskrankheiten. Auch das Knochenmark dürfte sich im Verlaufe von akuten Infektionskrankheiten analog verhalten. Wenngleich noch nicht ausreichende Untersuchungen hierüber vorliegen, scheint es doch in der Regel auch zur Ablagerung von Erregern akuter Infektionskrankheiten im Knochenmark (so bei Typhus, Diplokokken- und Streptokokkeninfektionen, E. Fränkel²⁸⁾), vergl. auch neuerdings Koch^{107b)} und zu entsprechenden Veränderungen in demselben zu kommen; nach Fränkel ist „in diesen pathologischen Veränderungen der Ausdruck der Abwehr des Markgewebes gegen jene Eindringlinge zu erblicken“.

Dasselbe gilt von den Erregern chronischer Infektionen. Tuberkel- und Lepra-Bazillen, Spirochäten und Trypanosomen usw. werden in den Lymphdrüsen, der Milz und dem Knochenmark zurückgehalten. Universelle Lymphdrüsenanschwellung und chronischer Milztumor bilden charakteristische Symptome der generalisierten Syphilis. Ja, wir kennen chronische Infektionskrankheiten unbekannter Ätiologie, die später zu besprechende Lymphogranulomatose (sogenannte Hodgkinsche Krankheit), die ausschließlich die blutbereitenden Organe, diese aber in ihrer Gesamtheit befällt und in denselben charakteristische Veränderungen erzeugt.

In gleicher Weise werden Infektionsgifte ebensowohl von Lymphdrüsen als von der Milz, wohl auch vom Knochenmark aufgenommen. Schwellungen der entsprechenden Lymphdrüsengruppen und der Milz, sowie rotes Knochenmark bilden einen regelmäßigen Befund bei sogenannten aseptischen Eiterungen, beziehungsweise aseptischem Fieber. Auch Lösungen von Farbstoffen werden in den genannten Organen abgelagert, beziehungsweise filtriert. Endlich ist es ja bekannt, daß Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark in gleicher Weise die wichtige Funktion zufällt, abgestorbene Körperzellen, sowie korpuskuläre Fremdkörper aus der Blut- und Lymphbahn abzufangen und unschädlich zu machen. Bei der Resorption von Blutextravasaten, beziehungsweise bei ausgedehntem Bluterfalle finden wir in diesen Organen reichlich zugrunde gegangene rote Blutkörperchen (Blutkörperchenschatten), sowie Blutpigment (Hämolymphtdrüsen, spodogener Milztumor, mit Erythrocyten beladene Zellen des Knochenmarks bei perniziöser Anämie). Bei Einverleibung abgetöteter Bakterienkulturen werden die Bakterienleiber in Lymphdrüsen und Milz abgelagert und bewirken hier unter Umständen reaktive Veränderungen (z. B. durch Bakteriengifte ausgelöste Lymphdrüsen- und Milzschwellungen bei prophylaktischen oder therapeutischen Impfungen mit Vakzinen). Das Kohlenpigment, Tusch- und Zinnoberkörnchen usw. werden in den Lymphdrüsen, der Milz und dem Knochenmark abgelagert.

So sehen wir, daß die gesamten blutbereitenden Organe gemeinsam zweierlei wichtige Funktionen für das Blut zu besorgen haben, die Blutbildung einerseits, die Blutreinigung andererseits. Sie stellen sowohl die Quelle als auch das Filter des Blutes dar.

Endlich besteht eine weitere Analogie der Funktion der blutbereitenden Organe in ihrer Fähigkeit, gegen die verschiedensten in den Körper eingedrungenen oder eingebrachten Antigene Antikörper zu bilden. Hatten zuerst Pfeiffer und Marx bei Einverleibung von Choleravibrionen das erste Auftreten von Antikörpern im Knochenmark, der Milz und den Lymphdrüsen gefunden, so mehrten sich bald diese Befunde derart, daß Metschnikoff die Ansicht aussprechen konnte, daß gerade die blutbildenden Organe in

erster Linie die Bildung von Antikörpern besorgen, eine Anschauung, die durch zahlreiche einschlägige Untersuchungen der Folgezeit gestützt wurde und im wesentlichen wohl zu Recht bestehen dürfte.

So ergibt sich denn in den verschiedenen funktionellen Leistungen der einzelnen blutbildenden Organe dieselbe weitgehende Übereinstimmung, die im wesentlichen auch in ihrer Entwicklungsgeschichte und ihrem histologischen Aufbau besteht. Hierzu kommt des weiteren, daß diese Organe auf verschiedene pathologische Einflüsse in gleicher Weise reagieren. Es gilt dies nicht bloß bezüglich ihres bereits erwähnten Verhaltens bei Infektionen, sondern z. B. auch bei der Entwicklung von Tumoren, wie sich dies vielleicht am deutlichsten im Knochenmarke zeigt (Entwicklung osteoplastischer Metastasen in großen Abschnitten des Skelettes oder sogar universell bei bestimmten Primärtumoren, Entwicklung multipler Riesenzellsarkome im gesamten Skelette usw.). Ganz besonders ist aber in dieser Hinsicht auf die später zu besprechenden Primär-Erkrankungen der blutbildenden Organe zu verweisen, die meistens die genannten Organe mehr oder minder in ihrer Gesamtheit und in gleicher Weise befallen.

Alle diese Erfahrungen aus dem Gebiete der Physiologie und Pathologie berechtigen, alle blutbildenden, im Körper räumlich weit auseinander liegenden Organe zu einem gemeinsamen Organsystem, dem hämatopoetischen System, zusammenzufassen. Innerhalb dieses Organsystems müssen wir aber auf Grund der unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen scharf geschiedenen funktionellen Leistungen im Sinne der dualistischen Lehre Ehrlichs verschiedene Gewebsarten streng auseinander halten, die auch histologisch voneinander wohl unterscheidbar sind, das lymphatische und das myeloide (myeloische) Gewebe, welch letzteres in einen erythroblastischen und einen leukoblastischen Anteil zerfällt.

Unter normalen Bedingungen umfaßt ersteres die verschiedenen früher genannten selbständigen lymphatischen Organe, sowie die zahlreichen, wohl in allen Organen verteilten lymphatischen Anhäufungen, während das myeloische Gewebe beim Erwachsenen ausschließlich im Knochenmarke lokalisiert ist. Unter pathologischen Bedingungen verschieben sich die Grenzen beider Gewebsarten in mannigfacher Weise, es kommt zu einer oft sehr weit gehenden Verdrängung und Substituierung der einzelnen Gewebsarten durcheinander, ohne daß hierdurch ein funktionelles Vikariieren im Sinne eines gleichwertigen Ersatzes der beiden Gewebsarten gegeben wäre. Zunahme des lymphatischen Gewebes führt zu beträchtlicher Vergrößerung der Lymphfollikel in den Lymphdrüsen und der Milz mit Verdrängung der Marksubstanz, zu mehr oder weniger hochgradigen Schwellungen der lymphatischen Anhäufungen in den verschiedenen Organen, sowie zu einer mehr oder minder ausgedehnten lymphoiden Umwandlung des Knochenmarks mit weitgehender Abnahme des myeloiden Gewebes in demselben. Umgekehrt geht Zunahme des myeloiden Gewebes nicht nur mit einer beträchtlichen Vermehrung desselben an seinem gewöhnlichen Fundorte, dem Knochenmarke, sondern mit oft sehr ausgedehnten myeloischen Einlagerungen in den lymphatischen Organen, namentlich Milz und Lymphdrüsen, wie auch an anderen Orten (Leber und Nieren) einher, myeloide Umwandlung.

Die Genese dieser Veränderung war in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher eingehender histologischer und experimenteller Untersuchungen, ohne daß es bisher gelungen wäre, diese Frage in übereinstimmender Weise zu beantworten. Ehrlich

nahm ursprünglich einen Gegensatz zwischen der Entstehung der lymphoiden Umwandlung einerseits und der myeloiden Umwandlung andererseits an. Erstere erklärt er durchwegs durch Vergrößerung von an Ort und Stelle bereits vorgebildeten kleinen Lymphocytenhäufchen, während er die extramedullären, myeloiden Herde auf Einschwemmung von Myelocyten aus dem Knochenmark in die betreffenden Organe und Ansiedelung daselbst zurückführte (vgl. auch Askanazy¹¹⁾). Diese Auffassung wird vielfach als Metastasenbildung von Knochenmarkselementen, Myelokinese, Kolonisation, Innidation, usw. bezeichnet. Ihr steht die namentlich in neuerer Zeit von den verschiedensten Untersuchern vertretene Anschauung gegenüber, daß die extramedullären myeloiden Herde an den genannten Stellen autochthon entstanden seien, daß mithin die sogenannte myeloide Umwandlung tatsächlich eine myeloide Metaplasie darstelle (Lit. bei H. Fischer²⁶⁾, Nägeli^{125, 127}). Im Falle einer autochthonen Entstehung der extramedullären, myeloiden Herde könnten dieselben auf verschiedene Weise erklärt werden. Sie könnten sich von normalerweise bereits in einzelnen Organen vorhandenen myeloiden Elementen ableiten (über entsprechende Befunde vergleiche bei Sternberg²¹⁸), Kurpjuweit¹⁴⁴), Dominici, Nägeli u. a.), oder es könnte sich hierbei um einen Rückschlag in die embryonale Blutbildung handeln (M. B. Schmidt, Schridde, Nägeli u. a.), indem aus undifferenzierten Zellen, aus indifferenten Lymphoidzellen, indifferenten Großlymphocyten und eigentlichen Lymphocyten im Sinne der Unitarier (Pappenheim, Hirschfeld u. a.), aus indifferenten Adventitiazellen oder aus Blutgefäßendothelien im Sinne der Dualisten (Schridde, Lobenhoffer, Nägeli) sich myeloide Elemente entwickeln.

Tatsächlich lassen sich mehrere Argumente zugunsten einer autochthonen Entstehung derartiger myeloider Herde anführen. Vor allem ist es ja durch embryologische Untersuchungen erwiesen, daß im fötalen Leben und vielfach auch noch im frühesten Kindesalter die Bildung myeloider Zellen extramedullär, so vor allem in der Leber erfolgt, so daß ein späteres Wiedererwachen dieser hämatopoetischen Funktion der betreffenden Organe („biologischer Atavismus“) sicherlich im Bereiche der Möglichkeit liegt. Es wird gewöhnlich dabei auch darauf hingewiesen, daß die Lagerung der extramedullären, myeloiden Herde im interlobulären Gewebe der Leber, in der Pulpa der Milz, in der Marksubstanz der Lymphdrüsen stets in der Umgebung der Blutgefäße genau der Lage der Blutbildungsherde in den fötalen Organen entspricht. Allerdings würde die Anordnung der myeloiden Elemente in geschlossenen Zügen oder Herden in der nächsten Umgebung der Blutgefäße auch mit der Annahme einer Ausschwemmung aus denselben sehr gut vereinbar sein, ja vielfach wird gerade durch diese charakteristische Lagerung jener Zellen diese Annahme sehr wahrscheinlich gemacht. Es wird ferner geltend gemacht, daß mehrfach extramedulläre, myeloide Herde bei verschiedenen Krankheiten gefunden wurden, bei welchen myeloide Elemente im strömenden Blute völlig fehlten oder nur in sehr geringer Zahl vorhanden waren, und auch das Knochenmark nicht die entsprechende Veränderung aufwies. Beweisend wären nur Fälle, in welchen sich zweifellos myeloide Gewebsbildungen extramedullär bei ganz normalem Marke finden; nichtbeweisend sind aber solche zweifelhafter Natur (z. B. Fall Rehn, mächtige Tumoren der axillaren und retroperitonealen Lymphdrüsen aus markigweichem zerfließlichem Gewebe) oder jene mit einem zwar zellarmen, aber doch pathologisch veränderten Marke. In solchen Fällen ist der Einwand nicht ganz unberechtigt, daß vielleicht zu einem früheren Zeitpunkte Markzellen im Blute zirkuliert haben könnten.

In diesem Zusammenhange sei auch der Befunde von Isaac und Möckel^{90a)} gedacht, die beim Kaninchen nach intravenösen Injektionen von Sapotoxin myeloide Umwandlung der Milz und myeloide Herde in der Leber beobachteten, trotzdem das

Knochenmark fibrös war und im Blut der Tiere keine Leukocytose und keine Myelocyten nachweisbar waren. Aber auch in diesen Versuchen kam es zunächst zu einer Myeloblastenwucherung im Knochenmark, die bei weiterer Einwirkung des Giftes zum Untergang dieses Gewebes führte. So bilden auch diese Versuche keinen einwandsfreien Beweis für die autochthone Entstehung der myeloiden Metaplasie.

Es wird ferner nachdrücklich auf das Mißverhältnis zwischen der Entwicklung extramedullärer, myeloider Herde einerseits und vieler negativer Knochenmarksbefunde andererseits in jenen seltenen Fällen von sogenannter aplastischer oder richtiger medullär aplastischer Leukämie hingewiesen, in welchen trotz leukämischen Blutbefundes ein reaktionsloses Fettmark oder ein fibröses, zellarmes Knochenmark angetroffen wurde, oder in welchen die bereits mehrfach beobachtete Kombination von Leukämie und ausgedehnter Sklerosierung des Knochenmarks bestand. Wenn auch die Deutung mancher einschlägiger Fälle von aplastischer Leukämie von späteren Untersuchern angezweifelt wurde, scheint doch nach den vorliegenden Beobachtungen das Vorkommen solcher Fälle sicher gestellt zu sein, und gerade derartige Beobachtungen bilden eine gewichtige Stütze für die Annahme einer autochthonen Entstehung extramedullärer, myeloider Herde. Dasselbe gilt bezüglich der Fälle sogenannter aplastischer Anämie, in welchen Erythroblastenherde extramedullär gefunden wurden, während das Knochenmark keine entsprechende Veränderung darbot. Endlich wurde auf eine autochthone Entstehung extramedullärer, myeloider Herde aus den Ergebnissen von Tierversuchen geschlossen, in welchen es gelang, durch Einverleibung von Blutgiften (Phenylhydrazin-Azetat, Pyrogallol, Pyrodin, Hydroxylamin usw.) schwere Anämien mit Blutbildungsherden in Milz und Leber zu erzeugen.

Andererseits sprechen aber auch gewichtige Gründe, abgesehen von den bereits vorgebrachten Einwänden, gegen die Annahme einer autochthonen Entstehung der extramedullären myeloiden Herde. Ihr Vorkommen und ihr Entwicklungsgrad ist in den einzelnen Fällen sehr verschieden, insbesondere wechselt aber ihre histologische Zusammensetzung sehr beträchtlich. Während es sich in einer Reihe von Fällen um Herde handelt, in welchen tatsächlich alle Elemente des Knochenmarkes, Erythroblasten und Myelocyten, vorkommen, — und nur in diesen Fällen sollte man von einer myeloiden Umwandlung sprechen —, finden sich in anderen Fällen bald nur Myelocyten, bald nur Erythroblasten in wechselnder Menge, oft sogar nur sehr spärlich. Wollte man alle diese Fälle durch autochthone Entstehung erklären, so wäre nicht einzusehen, warum die supponierten indifferenten Gefäßwandzellen sich bald nur in der einen, bald nur in der anderen Richtung weiter entwickeln. In solchen Fällen liegt vielmehr die Annahme einer Einschwemmung von Knochenmarkselementen viel näher, wofür, wie oben bereits erwähnt, auch die typische Lagerung dieser Herde in der Umgebung von Gefäßen zu sprechen scheint. Es gilt dies insbesondere für das Auftreten granulierter Elemente in der Milz und in den Lymphknoten bei verschiedenen Infektionskrankheiten, bei welchen die vermehrte Bildung und chemotaktische Anlockung myeloischer Zellen durch die Wirkung der Infektionserreger leicht erklärlich und durch das Auftreten solcher Zellen im strömenden Blut auch oft erweislich ist. Die gleichmäßige Verbreitung myeloider Herde in gleicher Weise wie der lymphatischen Anhäufungen in verschiedenen Organen, z. B. der Leber, bei den entsprechenden Leukämieformen macht es ferner unwahrscheinlich, daß alle diese Herde autochthon entstanden seien. Das Vorkommen umschriebener solcher Herde

neben infiltrativen Bildungen, wie sich solche in der Leber in gleicher Weise allerdings entsprechend verschiedener histologischer Zusammensetzung bei myelogener und lymphatischer Leukämie finden, macht es vielmehr höchst wahrscheinlich, daß hier eine Einschwemmung und Weiterentwicklung von Knochenmarkselementen, vielleicht auch von Lymphocyten stattgefunden hat, worauf wenigstens ein Teil der entsprechenden Herde zurückzuführen sein dürfte. Besonders bemerkenswert für die Beantwortung dieser Frage ist die Tatsache, daß in jenen Fällen, in welchen unreife Zellen, Myeloblasten, das Blutbild beherrschen, auch die extramedullären Herde ganz oder vorwiegend die gleiche Zusammensetzung darbieten. In solchen Fällen liegt es wohl näher, diese Herde durch Einnistung und Proliferation dieser Zellen zu erklären, als anzunehmen, daß die fraglichen undifferenzierten Zellen sich auch extramedullär gerade nur bis zu jenen unreifen Zellen entwickelt haben und dabei stehen geblieben sind. Es ist ferner im höchsten Grade auffallend, daß bei dem Myelom, bei welchem umfangreiche, umschriebene Hyperplasien des myeloiden Gewebes oft im gesamten Knochenmark bestehen (vgl. später), aber keine Ausschwemmung dieser Zellen ins Blut erfolgt, auch extramedulläre, myeloide Herde regelmäßig fehlen. Was endlich die früher erwähnten, experimentellen Blutgiftanämien anbelangt, so machen Nachuntersuchungen (Sternberg^{22a)}) auch in diesen Fällen eine autochthone Entstehung myeloider Herde in Leber und Milz unwahrscheinlich. Ob dieselben bei experimentellen, posthamorrhagischen Anämien auftreten, ist nach den bisher vorliegenden Untersuchungen zum mindesten fraglich. Blumenthal und Morawitz²⁸⁾ vermissen sie vollständig.

Auch Askanazy spricht sich in einer während der Drucklegung dieses Artikels erschienenen Arbeit^(12a) dahin aus, daß Blutbildungs-herde in der Leber gewiß nicht häufig sind und, soweit sie vorkommen, nicht autochthon in der Leber entstehen, sondern aus metastasierten und kolonisierten Blutzellen hervorgehen.

Alle diese Erwägungen führen zu dem Schlusse, daß die extramedullären, myeloiden (erythro- und leukoblastischen) Herde verschiedenen Ursprungs sein können. Teilweise mögen sie autochthon in den betreffenden Organen entstehen — physiologische Regeneration, z. B. bei Anämien —, teilweise sind sie aber auf die Einnistung von aus dem Knochenmark ausgeschwemmten Zellen und Weiterentwicklung derselben zurückzuführen — pathologische Proliferation, z. B. bei den verschiedenen, mit leukämoidem Blutbefund einhergehenden Prozessen.

Was die Bedeutung dieser Herde anbelangt, so wird neuerdings nachdrücklich betont, daß sie zu entsprechenden Blutveränderungen führen können, daß insbesondere das Blutbild mancher Leukämien (vgl. früher) diesen Herden seine Entstehung verdankt. Daß bei Leukämien auch aus den ausgedehnten, extramedullären, myeloiden Herden Zellen in das Blut übertreten, wurde bereits von Ehrlich hervorgehoben. Eine andere Frage ist es aber, ob die im Verlaufe von schweren Anämien vorgefundenen extramedullären, myeloiden Herde Blutbildungs-herde im engeren Sinne, bzw. Kompensationsvorrichtungen gegenüber der Blutschädigung darstellen. Auch in dieser Hinsicht haben experimentelle Untersuchungen noch keine Übereinstimmung gebracht.

Während Meyer und Heineke^(15a), sowie Domarus⁽⁴⁴⁾ sich in diesem Sinne aussprechen, zeigen andere Versuche (Sternberg, Hertz⁷⁶⁾), daß diesen Herden die zugegedachte Bedeutung nicht zukommen kann, da ihr Auftreten inkonstant ist, da Leuko-

und Erythropoese nicht parallel gehen (Herz) und da die Blutschädigung unter dem Einflusse von Blutgiften bei Vorhandensein und bei Fehlen dieser Herde (bei entmilzten Tieren) den gleichen Verlauf nimmt (Sternberg).

Die Erythropoese fällt mithin wie unter normalen Verhältnissen, so auch unter pathologischen Bedingungen in erster Linie dem erythroblastischen Gewebe des Knochenmarkes zu; unter besonderen Verhältnissen, im allgemeinen wohl nicht zu häufig, treten auch erythroblastische Herde anscheinend untergeordneter Bedeutung extramedullär auf. Das gleiche gilt für die Leukopoese, die vorzugsweise im leukoblastischen Gewebe des Knochenmarks ihren Sitz hat. Beide Gewebsarten setzen das myeloische Gewebe zusammen. Diesem steht das allenthalben im Körper verteilte, auch im Knochenmark vorhandene lymphatische Gewebe gegenüber, welchem die Bildung der Lymphocyten zufällt. An dieser von Ehrlich festgestellten Zweiteilung (Dualismus) der blutbereitenden Organe muß auch auf Grund aller neueren Erfahrungen auf dem Gebiete der Hämatologie und der Pathologie festgehalten werden.

II. Das myeloide oder myeloische Gewebe.

Nach dem makroskopischen Verhalten des Knochenmarkes unterscheiden wir ein rotes (funktionierendes) und gelbes (ruhendes) Mark. Ersteres wird auch als lymphoides, letzteres als Fettmark bezeichnet. Das Fettmark besteht fast ausschließlich aus Fettzellen, die in ein reichliches Stroma eingelagert sind. Demgegenüber zeigt das rote oder lymphoide Mark ein sehr polymorphes Bild, in dem sich sowohl in der Umgebung der zahlreichen, weiten, dünnwandigen Blutgefäße, als auch in unregelmäßiger Anordnung zwischen ihnen Haufen und Stränge verschiedenartiger Zellen finden. Zum Teile sind es dieselben Elemente, die wir auch im strömenden Blute antreffen, also kernlose rote, und die verschiedenen Arten weißer Blutkörperchen, darunter auch Lymphocyten, zum Teile aber Formen, die im Blute normalerweise nicht vorkommen, kernhaltige, rote Blutkörperchen (Erythroblasten) und Myelocyten verschiedener Art, bzw. Myeloblasten. Dazwischen finden sich auch Riesenzellen, und zwar sowohl einkernige Riesenzellen, die echten Knochenmarksriesenzellen, Megakaryocyten, und vielkernige Riesenzellen, Myeloplaxen. Bei starker Zunahme der Myelocyten oder Lymphocyten wird ein myelocytisches oder lymphocytisches, bzw. gemischt myelocytisches oder gemischt lymphocytisches Mark unterschieden, wozu nach den neueren Untersuchungen noch das myeloblastische Mark hinzukommt, so daß tatsächlich zur Vermeidung von Mißverständnissen an Stelle der gemeinsamen Bezeichnung lymphoides Mark besser die von Schur und Löwy vorgeschlagene Bezeichnung „Zellmark“ treten könnte (Naegeli).

Eine normalerweise im Greisenalter auftretende Veränderung ist die Umwandlung des Fettmarkes in Gallertmark (gelatinöses Mark), wobei es sich um Atrophie und seröse Durchtränkung des Fettgewebes handelt. Die gleiche Veränderung tritt auch bei Inanition und schweren Kachexien unter dem Einflusse verschiedener Krankheiten auf. Atrophisches Fettmark, Schwund der Fettzellen und Ersatz durch Zunahme des Stromas, finden wir unter denselben Bedingungen, namentlich bei allgemeinen Ernährungsstörungen. Verschiedene teils primär, teils sekundär das Knochenmark betreffende pathologische Prozesse können mehr oder minder ausgedehnten Ersatz des Markes durch ein derbes, fibröses, osteoides Gewebe zur Folge haben. Unter Umständen kommt es hierbei auch zu weiter gehenden Veränderungen, die einerseits in der Entwicklung von zystischen Hohlräumen, Knochenzysten, andererseits in Verknöcherung des Markraumes, Osteosklerose, bestehen. Von der Ausdehnung dieser Prozesse wird es abhängen, ob sie Veränderungen der Blutbildung zur Folge haben. Während einerseits manche Fälle typischer Ostitis fibrosa (Recklinghausen, beziehungsweise Paget) ohne wesentliche Änderung des Blutbildes einhergingen, boten andererseits Fälle von Osteosklerose bisweilen schwere Anämien dar (osteosklerotische Anämie von Abmann¹³), manche Fälle osteoplastischer Karzinome vgl. später). Von den verschiedenen Affektionen des Knochenmarkes soll hier nur soweit die Rede sein, als sie

mit Änderungen der Blutbildung verbunden sind. Diese Störungen können bald nur das erythroblastische, bald das leukoblastische Gewebe, bald auch gleichzeitig beide Gewebsarten betreffen (Literatur über Pathologie des Knochenmarkes vgl. bei Helly^{75a)}).

A. Erythroblastisches Gewebe.

Es findet sich beim Menschen intrauterin außer im Knochenmark auch in einzelnen inneren Organen, wie Leber und Milz, im extrauterinen Leben ist es normalerweise nur auf das Knochenmark beschränkt; über das Auftreten erythroblastischer Herde in den inneren Organen auch während des extrauterinen Lebens vgl. oben und später. Der Gehalt des Knochenmarkes an erythroblastischem Gewebe wechselt bereits physiologischer Weise je nach den verschiedenen Lebensaltern. Im Kindesalter ist es weit verbreitet und ist auch in dem Marke der langen Röhrenknochen entwickelt, später tritt es an Menge zurück und findet sich bei dem Erwachsenen nur noch in den spongiösen Knochen, Wirbeln, Rippen, Sternum und Schädel, während die Röhrenknochen zum mindesten in den Diaphysen ausschließlich Fettmark enthalten. Im Greisenalter erfährt es noch eine weitere Verminderung seines Umfanges. Es lehren des weiteren zahlreiche Erfahrungen aus dem Gebiet der Physiologie und Pathologie des Menschen und der Tiere, daß „proportional dem durch das O₂-Bedürfnis der Gewebe bedingten Hunger des Blutes nach Hämoglobinträgern das Knochenmark als außerordentlich empfindliches Reagens jede Schwankung des innerhalb einer gewissen physiologischen Breite variablen Verhältnisses zwischen dem Werte des zirkulierenden Hämoglobins und zwischen der Größe der Hämoglobin produzierenden Oberfläche, sei es mit einem Involutionsvorgang, sei es mit einer hyperplastischen Wucherung prompt beantwortet“ (Luce¹³³⁾) (Winterschlaf nach Pappenheim, nach Heß bei wiederholten Bluttransfusionen, Höhenhyperglobulie, Anämien.) Tatsächlich reagiert das erythroblastische Gewebe des Menschen auf verschiedene äußere Einflüsse mit einer Volumszunahme oder -abnahme, die sich in einer Vermehrung, beziehungsweise Verminderung der roten Blutkörperchen äußert.

Regressive Veränderungen und Atrophie des erythroblastischen Gewebes werden im höheren Alter sowie bei den verschiedensten chronischen, zu Marasmus führenden Erkrankungen, bei manchen Vergiftungen, bei Inanition und schweren Kachexien etc. angetroffen. Auch in manchen Fällen fibröser Umwandlung oder Sklerosierung des Knochenmarkes kommt es zu mehr oder minder ausgedehntem Schwunde des erythroblastischen Gewebes (osteosklerotische Anämie); dabei wurden in verschiedenen inneren Organen erythroblastische Herde beobachtet, so in der Milz (Aßmann¹³⁾), in der Leber (Askanazy¹⁴⁾, Kurpjuweit¹⁴⁾ u. a.), in den Lymphdrüsen (Moritz und Nauwerck usw.). Besondere Beachtung wurde atrophischen Vorgängen im Knochenmark geschenkt, die sich bisweilen in Fällen schwerer Anämien vorfinden. Während, wie im folgenden dargestellt werden soll, das Knochenmark bei schweren Anämien in der Regel eine lebhaft gesteigerte Proliferation darbietet, liegt in den hier gemeinten Fällen sogenannter aplastischer oder asthenischer oder paralytischer Anämie (Literatur bei Steinhaus und Stordeur²¹⁴⁾, Carslaw und Dunn, Herz⁷⁵⁾) ruhendes, beziehungsweise atrophisches Knochenmark vor. Nach Ansicht der Autoren handelt es sich hierbei um primäres Versagen oder um völlige Erschöpfung des Knochenmarkes namentlich infolge zu starker Inanspruchnahme oder infolge irre-

parabler Schädigung desselben durch zu große Menge oder Stärke von Giften oder Toxinen (Carslaw und Dunn) oder durch schwere bakterielle Infektionen (Herz vgl. auch S. 131).

Im Gegensatz zu diesen Prozessen führen Hyperplasie und gesteigerte Regeneration des erythroblastischen Gewebes zu lebhafterer Neubildung von roten Blutkörperchen und, wenn nicht gleichzeitig ein Zerfall derselben an ihrem Bildungsorte oder im strömenden Blute stattfindet, zu einer beträchtlichen Vermehrung derselben. Letzteres finden wir in den Fällen von Erythraemie sensu strictiori (Plethora polycythaemica); näheres vgl. Pathologie der roten Blutkörperchen S. 112.

Bei schweren Anämien besteht in der Regel starke Regeneration und Proliferation des erythroblastischen Gewebes, es treten dann im Blut Erythroblasten, in der Regel Normoblasten, bisweilen aber auch Megaloblasten (selten mit Karyokinesen) auf. Häufig beobachtet man auch Kernzerfall, sowie mehrkernige Erythroblasten, wobei die einzelnen Kerne oder Kernstücke in verschiedener Weise gelagert sind, namentlich Kleeblatt- oder Rosettenformen bilden. Auch die (kernlosen) Erythrocyten des erythroblastischen Gewebes und des strömenden Blutes bieten vielfach die Zeichen der beschleunigten Bildung dar, indem sie hämoglobärmer sind und Polychromasie oder Tüpfelung aufweisen. Diese Veränderungen entwickeln sich z. B. in den durch schwere Blutverluste bedingten Anämien, posthämorrhagischen Anämien, wie solche beim Menschen häufig zur Beobachtung kommen und experimentell wiederholt erzeugt wurden (Aderlaßanämien — Blumenthal und Morawitz²⁵) (vgl. S. 120). Auch manche Infektionskrankheiten führen zu einer gesteigerten Erythropoese im Knochenmark, während in anderen Fällen dieses unbeeinflusst bleibt oder dauernd schwer geschädigt ist, so daß die Erythropoese ungenügend ist und Regenerationserscheinungen völlig ausbleiben. Ganz besonders ist dies bei Blutgiften der verschiedensten Art der Fall.

Experimentelle Untersuchungen über Blutgiftanämien (vgl. auch S. 123) liegen bereits in großer Zahl vor (Literatur bei Reckzeh¹⁸⁴), Domarus⁴¹), Sternberg²²⁰), konnten aber hinsichtlich der Frage, ob extramedulläre, erythroblastische Herde bei diesen Prozessen einen regelmäßigen Befund darstellen und für die Blutbildung von größerer Bedeutung sind, noch keine Entscheidung bringen. Solche Herde wurden außer bei Blutgiftanämien von einigen Untersuchern auch bei posthämorrhagischen Anämien in der Milz, Leber und den Lymphdrüsen gefunden (Literatur bei H. Fischer⁵⁶). Während aber einzelne Autoren, wie namentlich Domarus, Meyer und Heineke, solche Herde regelmäßig fanden und denselben eine Bedeutung für die Reparation der Blutschädigung beimessen, finden andere (z. B. Sternberg) sie bei Blutgiftanämien nur inkonstant und, wenn überhaupt, nur in geringerer Ausdehnung, während sie bei posthämorrhagischen Anämien, z. B. von Blumenthal und Morawitz, vollständig vermißt werden. Diese Befunde sprechen wohl dafür, daß den extramedullären, erythroblastischen Herden keine besondere Bedeutung für die Blutbildung zukommt.

Den höchsten Grad erreicht die Proliferation des erythroblastischen Gewebes in den Fällen sogenannter essentieller, primärer, genuiner oder perniziöser Anämie (Biermer). Auch bei dieser wurden mehrfach, so besonders von Domarus, Meyer und Heineke erythroblastische Herde in der Milz, weniger regelmäßig in der Leber und den Lymphdrüsen gefunden, während

andere (Grawitz, Sternberg²²⁰), Askanazy^{12a}) diese Befunde nur in geringem Umfange oder gar nicht bestätigen konnten; näheres vgl. S. 124.

Den bisher besprochenen hyperplastischen, beziehungsweise regenerativen Prozessen des erythroblastischen Apparates wäre schließlich noch eine geschwulstartige Wucherung desselben anzureihen, welche in einem Falle von multiplem Myelom von Ribbert¹⁸⁵) beobachtet wurde. In demselben erwies sich der größte Teil der die Geschwülste zusammensetzenden Zellen als kernhaltige rote Blutkörperchen vom Charakter der Megaloblasten, weshalb Ribbert von einem Erythroblastom spricht.

B. Leukoblastisches Gewebe.

Auch das leukoblastische Gewebe unterliegt in seiner Ausdehnung und seinem Funktionszustande sehr beträchtlichen Schwankungen. Degenerative Prozesse des leukoblastischen Gewebes, die zu einem mehr oder minder ausge dehnten Schwunde desselben führen, werden durch allgemeine Ernährungsstörungen, hochgradige Inanition, durch manche Bakterientoxine und chemische Gifte, vor allem auch durch Röntgenstrahlen hervorgerufen.

Namentlich die Wirkung der letzteren ist experimentell eingehend studiert worden (Heineke⁷³), Krause und Ziegler¹¹⁹), vgl. hierzu auch die neueren Untersuchungen von Erika Peters¹⁷⁴). Es zeigte sich fast übereinstimmend, daß die weißen Blutkörperchen des Knochenmarkes bei entsprechender Dauer der Bestrahlung in ausgedehntem Umfange zugrunde gehen, und zwar betrifft die Schädigung zunächst die Lymphocyten und die Myelocyten, während die polymorphkernigen Leukocyten am längsten Widerstand leisten. Es ist klar, daß in derartigen Befunden die im Blute nachweisbare Leukopenie eine hinreichende Erklärung findet.

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang die Mitteilung von Jagić, Schwarz und Siebenrock^{93a}); dieselben fanden bei der Untersuchung des Blutes von Personen, die sich infolge ihres Berufes andauernd längere Zeit in Röntgenlaboratorien aufhalten, eine leichte Verminderung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen. Die Verminderung betrifft durchwegs die neutrophilen Leukocyten; in einigen Fällen fehlten die eosinophilen Zellen vollständig oder waren stark vermindert, während die Lymphocyten vermehrt waren; in dieser Beziehung besteht also ein Widerspruch zu den sonst vorliegenden Erfahrungen.

Einer neueren Angabe von Hirschfeld⁸¹) zufolge gelingt es, durch Injektion von Typhustoxin beim Kaninchen eine Knochenmarksatrophie zu erzeugen, die wir (²²⁰) allerdings nicht bestätigen konnten. Auch Lange¹¹⁵) sah nach intravenösen Injektionen von Typhustoxin keine Veränderung im Knochenmarke, obwohl sich im Blute eine ausgesprochene Leukopenie fand. Analoge Beobachtungen wurden auch bei an Abdominaltyphus verstorbenen Menschen erhoben (vgl. z. B. Schur und Loewy), während Nägeli allerdings im roten Marke bei Typhusleichen eine Verminderung der Myelocyten, beziehungsweise Verhinderung der Umbildung von Myeloblasten zu Myelocyten nachweisen konnte. Immerhin nötigen die Beobachtungen einer Leukopenie ohne nachweisbare anatomische Läsion des Knochenmarkes zu der Annahme einer durch Giftwirkung hervorgerufenen funktionellen Insuffizienz des Markes und hierdurch bedingten Schädigung der Leukopoese. (Über fibröse Umwandlung des Knochenmarkes nach Sapotoxineinwirkung vgl. oben.)

Nach den Untersuchungen Sellings^{21b}) stellt das Benzol ein mächtiges Leukotoxin dar, das die weißen Blutkörperchen im zirkulierenden Blut und die Parenchymzellen der hämatopoetischen Organe zerstört. Das myeloide Gewebe wird schwerer geschädigt als das lymphatische Gewebe; durch wieder-

holte Injektionen von Benzol könne das myeloide und das lymphatische Gewebe fast ganz „aplastisch“ gemacht werden, doch sei eine Regeneration wieder möglich.

Gesteigerte Proliferation des leukoblastischen Gewebes findet sich bei einer Reihe jener früher erwähnten Prozesse, die gleichzeitig zu lebhafter Regeneration des erythroblastischen Gewebes führen, wie auch unabhängig von Änderungen des letzteren. Es gilt dies in erster Linie von jenen zahlreichen Infektionskrankheiten, die mit Leukocytose einhergehen. Über die Knochenmarksbefunde hierbei vgl. Schur und Loewy²⁰⁷⁾, Rubinstein¹⁸⁹⁾, Lengemann, Wolownik²⁴¹⁾, Lossen¹²⁹⁾ u. a. Meist, nicht immer, wird lebhafte Regeneration der Myelocyten im Knochenmarke angetroffen; dementsprechend können neben Ausschwemmung von polymorphkernigen Leukocyten gelegentlich auch unreife Elemente, Myelocyten, in die Blutbahn abgegeben werden. Diesbezügliche Angaben liegen bereits in sehr großer Zahl vor, so bei Diphtherie, Scharlach, Erysipel, Pneumonie, Sepsis u. a. (vgl. früher).

Starke Proliferation des leukoblastischen Gewebes findet sich ebenso wie jene des erythroblastischen Gewebes bei manchen Intoxikationen, unter dem Einflusse von Blutgiften (vgl. oben) und endlich in jenen früher bereits erwähnten Fällen von Metastasen im Knochenmarke. Bei allen diesen Prozessen, namentlich bei den genannten Infektionskrankheiten können Herde myeloischen Gewebes, meist geringeren Umfanges, in den inneren Organen, namentlich in der Milz und der Leber, seltener auch in den Lymphdrüsen auftreten (Literatur bei H. Fischer⁵⁶⁾), über deren Entstehungsweise und Bedeutung oben bereits gesprochen wurde.

III. Das lymphatische Gewebe.

Die Entwicklung des lymphatischen Gewebes ist sowohl in seiner Ausbreitung, als in seiner Ausbildung individuell verschieden. Einen besonderen Grad erreicht dasselbe nach beiden Richtungen in den Fällen von sogenanntem **Status lymphaticus** oder Status thymicus, bei welchem das lymphatische Gewebe nicht nur an seinen gewöhnlichen Fundorten besonders mächtig entwickelt ist, sondern vielfach auch in anderen Organen umfangreiche lymphatische Einlagerungen angetroffen werden und eine mehr oder minder gut entwickelte Thymus nachweisbar ist. Diese Fälle allgemeiner Hyperplasie des lymphatischen Gewebes scheinen im allgemeinen keine Änderung der Blutbildung zu bewirken. Der Blutbefund weicht in diesen Fällen nicht von der Norm ab. Nach den Darlegungen A. Paltauf's¹⁶²⁾ handelt es sich hierbei um eine Konstitutionsanomalie, die häufig in einer besonderen Vulnerabilität der betreffenden Individuen, Kinder und Erwachsener, zum Ausdruck kommt und die Grundlage mancher plötzlicher Todesfälle bildet. Die einschlägige Literatur wurde von Friedjung^{59a)} zusammengestellt. In neuerer Zeit wurde der Status lymphaticus namentlich von Bartel und seinen Mitarbeitern studiert (vgl. auch die neue Monographie von Neußer¹⁵⁸⁾).

Ausfall einzelner, selbst größerer Abschnitte des lymphatischen Gewebes bleibt ohne wesentlichen Einfluß auf die Blutbildung. Nach Milzexstirpation tritt allenfalls, nicht regelmäßig, eine vorübergehende Lymphocytose, bisweilen auch eine Eosinophilie auf, doch stellen sich bald wieder normale Verhältnisse der Blutmischung her. Die einschlägigen Fragen wurden wiederholt

im Tierversuche, namentlich von Kurloff¹¹³⁾, sowie in den zahlreichen Fällen studiert, in welchen bei Menschen aus verschiedener Ursache die Milz extirpiert wurde. Auch die Beobachtungen, die in den seltenen Fällen von angeborenem Mangel oder Hypoplasie der Milz gemacht wurden, sprechen ebenso wie die Erfahrungen nach Milzexstirpation dafür, daß offenbar die Milz keine erhebliche Bedeutung für die Bildung weißer Blutkörperchen haben kann (Ehrlich). Im übrigen mag auch eine vikariierende Tätigkeit von Lymphdrüsen, besonders Hämolymphdrüsen (vgl. unten), hier in Betracht kommen, findet man doch häufig, nicht stets, nach Exstirpation der Milz eine Hypertrophie und Hyperplasie der mesenterialen Lymphknoten. Ob eine Regeneration von Milzgewebe eintritt, ist zwar noch nicht definitiv entschieden, aber trotz entgegenstehender Angaben, z. B. von Laudenbach¹¹⁶⁾, der auch Literatur bringt, nicht wahrscheinlich.

Die Thymus scheint neueren Befunden zufolge (Löw¹²⁷⁾) keine wesentliche Bedeutung für die Blutbildung zu haben, auch ist ihre Zugehörigkeit zum lymphatischen System auf Grund der Untersuchungen Stöhrs²²¹⁾ und anderer fraglich geworden. Nach den Untersuchungen von Basch soll nach Exstirpation der Thymus bei Hühnchen in der ersten Lebenswoche eine Regeneration dieses Organes eintreten. Über die Folgen der Thymusexstirpation (Tod durch Adynamie) vgl. bei Rehn^{184a)}, Hart und Nordmann⁷¹⁾, Klose¹⁰⁷⁾, Zesas²⁴⁵⁾, Klose und Vogt^{107a)} (Lit.).

Nach der so häufigen operativen Entfernung größerer Gruppen von Lymphdrüsen wird keine Störung der Blutzusammensetzung beobachtet, die auf den chirurgischen Eingriff zu beziehen wäre. Eine solche wäre auch bei dem großen Reichtum des Körpers an lymphatischem Gewebe nicht zu erwarten, indem offenbar das verbleibende lymphatische Gewebe funktionell den Ausfall reichlich zu decken vermag (lokale Regeneration). Neuerdings fand Vecchi^{227a)} (im Gegensatz zu Bayer u. a.), daß nach totaler oder partieller Resektion von Lymphdrüsen keine Regeneration von Lymphdrüsen-gewebe sich entwickelt. — Wir vermissen ferner gewöhnlich Veränderungen des Blutbefundes, wenn Gruppen von Lymphdrüsen durch pathologische Veränderungen zugrunde gehen (Tuberkulose, maligne Tumoren etc.). Erstreckt sich die Erkrankung freilich auf sehr ausgedehnte Anteile des lymphatischen Apparates, so daß mehr oder weniger von einer universellen Erkrankung gesprochen werden kann (Lymphdrüsentuberkulose, namentlich auch Lymphogranulomatose), so äußert sich der Ausfall des lymphatischen Gewebes in einer mehr oder minder beträchtlichen Verminderung der Lymphocytenzahl im Blute (Lit. Fabian⁵¹⁾). In gleicher Weise dürfte vielfach das Verhalten der Lymphocytenkurve zu erklären sein, wie sie sich im Laufe der verschiedensten Infektionskrankheiten darbietet. Die anfängliche Verminderung der Lymphocytenzahl könnte tatsächlich durch die ausgebreitete funktionelle Störung der Lymphdrüsen bedingt sein, die bei schweren Infektionen nicht selten bereits im Beginne der Erkrankung affiziert sind, während die postinfektiöse Vermehrung der Lymphocyten der Ausdruck der Genesung der Lymphdrüsen sein könnte. Gewiß ist aber Nägeli darin beizupflichten, daß die anatomischen Veränderungen der Lymphdrüsen allein nicht imstande sind, die Schwankungen der Lymphocytenwerte durchwegs zu erklären, daß vielmehr auch funktionelle Störungen, sei es Hemmungen der Cyto-genese, beziehungsweise umgekehrt funktionelle Mehrleistung in anatomisch scheinbar wenig oder gar nicht veränderten Lymphknoten, sei es Behin-

derung oder umgekehrt Beschleunigung der Zellausschwemmung hier eine bedeutende Rolle spielen mögen. Für diese Auffassung spricht gerade das Verhalten der Lymphocytenwerte einerseits, des lymphatischen Gewebes andererseits in manchen Fällen von Typhus, Tuberkulose, Karzinom usw. Überdies zeigt schon das Verhalten des Blutes bei jener universellen Hyperplasie des lymphatischen Apparates, wie sie dem Status lymphaticus zugrunde liegt, daß Vermehrung des lymphatischen Gewebes nicht Hand in Hand geht mit einer Zunahme von Lymphocyten. Es bildet demnach gesteigerte oder verminderte Regeneration des lymphatischen Gewebes zweifellos oft die Grundlage einer Steigerung, beziehungsweise Verminderung der Lymphocytenzahl, jedoch ist dieselbe auch von dem Grade der Ausschwemmung (vielleicht auch Auswanderung) der Zellen abhängig.

Mehrfach wurde den sogenannten Hämolympkdrüsen oder Blutlympkdrüsen eine Bedeutung für die Blutbildung beigemessen und angenommen, daß in denselben nicht nur rote Blutkörperchen zerstört, sondern auch weiße Blutkörperchen, so besonders eosinophile Leukocyten neu gebildet würden; einzelne Autoren glaubten, daß auch rote Blutkörperchen in diesen Lymphknoten entstünden, doch wurde diese Annahme von mehreren Untersuchern abgelehnt (Lit. vgl. bei Helly^{75b)}). Die Hämolympkdrüsen, die im prävertebralen Gewebe namentlich der Bauchhöhle gelegen sind, unterscheiden sich von den übrigen Lymphknoten durch ihre auffallende rote Farbe, die vom Blutgehalt herrührt. Bei histologischer Untersuchung finden sich in den Lymphwegen sowie frei zwischen den Zellen des Lymphgewebes reichlich rote Blutkörperchen. Nach Ansicht Hellys ist es wahrscheinlich, daß die Hämolympkdrüsen Zerstörungsstätten für die roten Blutkörperchen darstellen. — Wenn auch noch keine genaueren einschlägigen Untersuchungen vorliegen, so ist immerhin die Vermutung nicht von der Hand zu weisen, daß die retroperitonealen Lymphknoten und besonders die Hämolympkdrüsen funktionell, besonders in ihrer Bedeutung für die Zusammensetzung des Blutes, den peripheren Lymphknoten nicht völlig gleichwertig sind.

Das lymphatische Gewebe ist bei den früher besprochenen Erkrankungen des leukoblastischen (myeloiden) Gewebes häufig Sitz von Veränderungen, wie umgekehrt nicht selten, entsprechend den vorhandenen Beziehungen zwischen leukoblastischem und lymphoblastischem Gewebe, Veränderungen in ersterem bei primären Affektionen des letzteren zu beobachten sind, ohne daß aber, wie früher bereits hervorgehoben, bei Schädigung eines der beiden Gewebe das andere funktionell vikariierend einträte. Die Affektion des lymphoblastischen Gewebes bei Erkrankungen des myeloischen Apparates besteht in dem bereits erwähnten Auftreten myeloider Herde innerhalb des lymphatischen Gewebes; ebenso entwickeln sich bei lebhafter Proliferation des lymphatischen Gewebes unter Umständen Herde gleicher Zusammensetzung im myeloiden Gewebe. Diese „lymphoide Umwandlung“, die ein Analogon der myeloiden Umwandlung darstellt, dürfte gleichfalls sowohl durch Proliferation eingeschwemmter Lymphocyten als auch durch autochthone Entstehung aus präexistierenden Herden zu erklären sein (vgl. früher). Die ausgedehntesten, einschlägigen Veränderungen finden wir bei den im folgenden zu besprechenden Primärerkrankungen der blutbildenden Organe.

IV. Leukämische Erkrankungen des myeloiden und lymphatischen Gewebes (leukämische Myelosen und Lymphomatosen).

Von den Proliferationsprozessen der blutbereitenden Organe mit leukämoidem Blutbefund (vgl. Leukanämie) sind die echten Leukämien zu trennen, bei welchen besondere Änderungen des Blutbildes zustande kommen. Diese

sind aber nicht pathognostisch, und es muß betont werden, daß, wie schon wiederholt (Pappenheim, Sternberg, Ebstein u. a.) ausgesprochen wurde, der leukämische Blutbefund zwar ein klinisch sehr bemerkenswertes Symptom ist, daß derselbe aber durch verschiedene Prozesse hervorgerufen werden kann. Tatsächlich ist es nach dem heutigen Stande des Wissens unmöglich, immer und lediglich auf Grund des Blutbefundes echte Leukämien von Krankheiten mit sogenannten leukämoidem Blutbefunde zu differenzieren.

Virchow^{227a)} unterschied ursprünglich auf Grund des anatomischen Befundes eine lymphatische und eine lienale Leukämie, welch letztere Form namentlich von Mosler^{152a)} vertreten wurde. Von E. Neumann^{157a)} wurde aber die wesentliche Bedeutung des Knochenmarkes für die Entstehung der Leukämie erwiesen, und heute wird daher im Anschluß an Ehrlich nur nach dem Blutbefunde (vgl. S. 173) eine **myelogene** und eine **lymphatische Leukämie** unterschieden.

Bei ersterer besteht eine mächtige Hyperplasie des gesamten Markgewebes, welche mit einer lebhaften Neubildung von Myelocyten und Ausschwemmung derselben in das Blut einhergeht, gleichzeitig findet sich eine myeloide Umwandlung des übrigen hämatopoetischen Apparates, vor allem der Milz* und Lymphdrüsen. Nur in seltenen Fällen von myeloider Leukämie fehlt die charakteristische Hyperplasie des Knochenmarkes und findet sich an ihrer Stelle ein fibröses Mark (Elfer), oder Sklerosierung der Markhöhle (Heuck, E. Schwarz, Schmorl, Jaksch, Nauwerck und Moritz, Askanazy).

Der lymphatischen Leukämie liegt eine hochgradige Hyperplasie des gesamten lymphatischen Gewebes im Organismus zugrunde, die im Knochenmarke zu einer weitgehenden Verdrängung des myeloiden Gewebes führen kann, wodurch eben das monotone Blutbild der Lymphämie zustande kommt. Einzelne Beobachtungen zwingen zu dem Schlusse, daß es auch eine primäre Hyperplasie lymphatischen Gewebes im Knochenmarke gibt. Gerade solche Fälle bilden eine weitere Stütze für die Annahme, daß normalerweise im Knochenmarke neben myeloidem auch lymphatisches Gewebe vorhanden ist (vgl. S. 161). In einem von Abmann¹³⁾ mitgeteilten Falle lymphatischer Leukämie, in dem allerdings intra vitam kein Blutbefund erhoben wurde, fand sich eine Osteosklerose, wie in den früher erwähnten Fällen myelogener Leukämie.

Ob es sich in den Fällen von Leukämie mit Osteosklerose um ein späteres Stadium eines ursprünglich hyperplastischen Prozesses (Neumann), oder um einen Ausgang, eine Art Vernarbungsprozesses der myelogenen Wucherungen (Baumgarten, Abmann), oder um den Ausdruck einer gesteigerten Ossifikationstendenz der neugebildeten pathologischen Zellprodukte (Schwarz) handelt, ist noch eine offene Frage.

Für die Histogenese der Leukämie sind jedoch diese Fälle ebenso von Interesse wie jene seltenen Beobachtungen, in welchen der Blutbefund mehr oder weniger einer myelogenen Leukämie entspricht, das Knochenmark hingegen ein völlig reaktionsloses Fettmark- oder ein fibröses, zellarmes Gewebe darstellt, während eine myeloide Metaplasie anderer Abschnitte des lymphatischen Apparates bestand (Wolff, Lehndorff und Zak, Butterfield). Die leukämische Blutveränderung wird in diesen Fällen, die auch als aplastische oder genauer als medullär-aplastische Leukämien bezeichnet werden, auf die Tätigkeit der extramedullären, myeloiden Herde zurückgeführt, und es werden demnach solche Fälle als Beweis dafür betrachtet, daß die myeloide Leukämie

nicht eine primäre Knochenmarkserkrankung, sondern eine Systemerkrankung des gesamten hämatopoetischen Apparates sei, der in allen seinen Teilen einer primären, myeloiden Umwandlung fähig sei. Auch Ziegler bezweifelt auf Grund von noch zu besprechenden Versuchen, daß die myeloide Leukämie allein durch eine Hyperplasie des Knochenmarkes zu erklären sei. Es mag aber dahingestellt bleiben, ob diese Schlußfolgerung berechtigt ist, um so mehr, als einerseits die Deutung der hier in Betracht kommenden Fälle als myeloide Leukämie von manchen Seiten nicht mit Unrecht angezweifelt wird, andererseits in den Zieglerschen Tierversuchen keine wirkliche Leukämie erzeugt wurde (Schridde). Da überdies die ausschließlich autochthone Entstehung der extramedullären, myeloiden Herde noch zweifelhaft ist, dürfen wir einstweilen die myeloide Leukämie noch als eine primäre Knochenmarkserkrankung, und zwar als eine diffuse Hyperplasie des myeloiden Gewebes betrachten.

In seltenen Fällen wurde von einer „gemischten“ Leukämie im Sinne einer Kombination von myelogener und lymphatischer Leukämie gesprochen (Hirschfeld^{31a}), Herz^{77a}). Da sich diese Deutung bisweilen nur auf den Blutbefund stützte (Türk), wurde von mehreren Seiten (Domarus⁴³), Naegeli¹⁵⁷) betont, daß für die Annahme einer gemischten Leukämie zum mindesten der histologische Nachweis einer gleichzeitigen Hyperplasie des myeloischen und lymphatischen Gewebes erbracht werden müßte. Aber auch dieser Befund berechtigt, wie die meisten Autoren (Meyer, Naegeli, Pappenheim, Fabian, Domarus) übereinstimmend hervorheben, nicht zur Aufstellung einer sogenannten gemischten Leukämie, da sich die in diesen Fällen lymphatischer Leukämie anzutreffenden myeloischen Wucherungen durch „ein vikariierendes Auftreten des an allen Orten, besonders auch im Knochenmark verdrängten myeloischen Gewebes“ erklären lassen. Wir möchten aber vor allem darauf hinweisen, daß es sich bei den hier in Betracht kommenden Beobachtungen von Hirschfeld und Herz um das Hinzutreten einer „akuten myeloischen Leukämie“ zu einer lymphatischen Leukämie gehandelt hat, und daß somit, wie sich aus den späteren Ausführungen ergeben wird (vgl. S. 196), kein Grund vorliegt, in solchen Fällen von einer „gemischten Leukämie“ zu sprechen. — Über sogenannte „atypische Leukämien“ vgl. S. 173.

Der lymphatischen Leukämie reiht sich innig, weil mit ihr wesensgleich, die sogenannte **Pseudoleukämie** im engeren Sinne an. Sie umfaßt Fälle, in welchen der gleiche anatomische Befund wie bei der lymphatischen Leukämie, also eine mächtige Hyperplasie des lymphoblastischen Gewebes, jedoch ohne die entsprechende Veränderung des Blutes (Lymphämie) besteht. Immerhin weist in einer Reihe einschlägiger Fälle das Blutbild eine Änderung im Sinne einer beträchtlichen relativen Lymphocytose auf (Ehrlich und Pinkus⁴⁵). In diesen Fällen ist offenbar die Lymphocytenausschwemmung (sicherlich nicht die Lymphocytenbildung) nicht so beträchtlich, um auch eine nennenswerte absolute Vermehrung der Zahl der weißen Blutkörperchen, also eine wirkliche Lymphämie zu erzeugen. Daß es sich hierbei tatsächlich um funktionelle Vorgänge und nicht um Unterschiede in den anatomischen Läsionen handelt, geht unter anderem auch daraus hervor, daß nicht selten der sublymphämische Blutbefund plötzlich in eine echte Lymphämie übergeht, die vorübergehend oder dauernd sein kann, so daß von einem pseudoleukämischen Vorstadium einer lymphatischen Leukämie gesprochen wird. Es werden ferner auch Beobachtungen mitgeteilt, in welchen die anatomische

Untersuchung, wie in den bisher besprochenen Fällen, eine mächtige Hyperplasie des gesamten lymphatischen Apparates nachweisen konnte, ohne daß intra vitam eine qualitative oder quantitative Änderung des Blutbildes zustande gekommen wäre. Falls in diesen Fällen tatsächlich der gleiche anatomische Befund vorläge, wären sie ebenfalls der Pseudoleukämie zuzuzählen. Jedenfalls müßte in solchen Fällen das Knochenmark nur wenig oder gar nicht verändert sein, da sonst das Auftreten normaler Mengen von Granulocyten im Blute, beziehungsweise das Ausbleiben einer relativen Lymphocytose, wie sie die Fälle eigentlicher Pseudoleukämie (Ehrlich-Pinkus) charakterisiert unverständlich wäre. Die enge Zusammengehörigkeit letzterer und der lymphatischen Leukämie steht heute außer Zweifel.

In manchen Fällen von Pseudoleukämie betrifft die Hyperplasie nicht gleichmäßig den gesamten lymphatischen Apparat, sondern vorwiegend einzelne Abschnitte desselben, während die übrigen nur in geringem Grade mitbeteiligt sind oder vielleicht bisweilen auch ganz freibleiben. In solchen Fällen wird von einzelnen Autoren von lokaler Pseudoleukämie gesprochen und eine lymphatische, eine lienale und medulläre Pseudoleukämie unterschieden. In Anbetracht des Umstandes aber, daß, wie bereits mehrfach betont, die verschiedenen Proliferations- und Regenerationsprozesse des hämatopoetischen Apparates in dem Grade ihrer Ausbreitung vielfach wechseln und nicht immer das ganze System gleichmäßig befallen, hätte eine derartige Trennung nur dann eine Berechtigung, wenn es sich in solchen Fällen um ausschließlich in den Lymphdrüsen, beziehungsweise in der Milz oder im Knochenmarke lokalisierte Wucherungen handeln würde. Dies scheint aber, wenigstens in den Fällen sogenannter lymphatischer und lienaler Pseudoleukämie, nicht der Fall zu sein, und auch Fälle sogenannter medullärer Pseudoleukämie, die diesen Anforderungen entsprechen, sind sehr spärlich. Unter den neueren Beobachtungen würden, von den noch zu besprechenden lymphoiden Myelomen abgesehen, nur die Fälle von Senator und Rubinstein hierher gehören, während es sich in dem Falle von Domarus nur um eine vorwiegende und anscheinend primäre Beteiligung des Knochenmarkes handelte. Erwägt man ferner, daß die einschlägigen Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates häufig längere Zeit auf bestimmte Abschnitte desselben lokalisiert bleiben und sich erst später generalisieren, liegt um so weniger Grund vor, zwischen allgemeiner und lokaler Pseudoleukämie zu unterscheiden.

Vielfach wird die Bezeichnung lokale Pseudoleukämie als ein Sammelname für ganz verschiedenartige und nur äußerlich einige Ähnlichkeit mit den hier behandelten Prozessen darbietende Veränderungen gebraucht. Ein Beispiel hierfür ist die Mikuliczsche symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen, die von Kümmel als Achroocytose bezeichnet wurde. Während es sich hierbei nach einzelnen Autoren um entzündliche Veränderungen der genannten Organe handeln soll, zählt Wallenfang sie zu den pseudoleukämischen Geschwülsten, beziehungsweise zu den Lymphosarkomen. Zweifellos wurden, wie sich aus den Darlegungen von Meller¹⁴⁷⁾ und Ranzi¹⁸²⁾ ergibt, verschiedenartige Prozesse hier unter einer Bezeichnung zusammengefaßt. In manchen dieser Fälle mag es sich tatsächlich um Allgemeinerkrankungen des lymphatischen Gewebes gehandelt haben, die unter anderem auch in den genannten Organen lokalisiert waren. Jedenfalls liegt aber auch bei der Mikuliczschen Krankheit keine Berechtigung vor, von einer lokalen Pseudoleukämie zu sprechen (Lit. bei Thaysen^{222a)}).

Dasselbe gilt von den Fällen lienaler Pseudoleukämie, welche durch einen mächtigen Milztumor ohne anderweitige Affektion des hämatopoetischen Apparates charakterisiert sind. Bei dem Umstande, daß beträchtliche Vergrößerung der Milz (Megalosplenie, Splenomegalie, Lit.: Aschenheim⁶⁾) bei den allerverschiedensten Prozessen auftritt, verbergen sich unter der Bezeichnung lienale Pseudoleukämie auch tatsächlich ganz verschiedenartige Krankheitsbilder, die größtenteils überhaupt nicht selbständige Erkrankungen der blutbereitenden Organe darstellen.

Es gilt dies besonders für die Bantische Krankheit, Splenomegalie mit Lebercirrhose, die durch eine primäre Milzschwellung, schwere Anämie und Kachexie und Lebervergrößerung charakterisiert ist. Die Veränderung der Milz soll wesentlich in einer fibrösen Umwandlung (Fibroadenie) bestehen, die Veränderung der Leber in den späteren Stadien zum Bilde der Laënnecschen Cirrhose führen. Die Selbständigkeit dieser Erkrankung und ihre Zugehörigkeit zu den Primärerkrankungen des hämatopoetischen Apparates wurde vielfach bestritten. Insbesondere haben in neuerer Zeit Marchand und Chiari durch anatomische Untersuchungen den Nachweis erbracht, daß es sich in vielen dieser Fälle um Lebererkrankungen handle, die wahrscheinlich auf Syphilis zu beziehen sind. Auch Paulicek¹⁷⁰⁾ (Literatur) kommt in einer neueren Arbeit zu dem Schlusse, daß der Morbus Banti keine Krankheit sui generis, sondern ein Syndrom gewisser Symptome mit verschiedener pathologisch-anatomischer Basis ist. Dem gegenüber tritt Banti¹⁶⁾ neuerdings wieder für die Selbständigkeit dieser Krankheit ein. Einzelne Fälle sogenannter Bantischer Krankheit erwiesen sich als Infektion mit Leishman-Donovanschen Körperchen (Kala Azar), die in Italien konstatiert worden sind, andere dürften allerdings tatsächlich den Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates zuzuzählen sein; doch liegt in diesen Fällen keine Lebercirrhose, sondern eine Vergrößerung der Leber durch Einlagerung von Blutbildungsherden vor, so daß sich solche Fälle ungezwungen in eine der bisher besprochenen Krankheitsgruppen einreihen lassen.

Es ist mithin auch die Pseudoleukämie als eine universelle Erkrankung des lymphatischen Apparates aufzufassen (Pinkus^{172a)}, Paltauf¹⁶³⁾), sie ist, wenn der Ausdruck erlaubt ist, eine lymphatische Leukämie mit sublymphämischem oder gelegentlich auch alymphämischem Blutbefund, also eine sublymphämische oder aleukämische Lymphomatose.

Über die Entstehung der Gewebsveränderungen bei Leukämien gehen die Anschauungen noch vielfach auseinander. Leitet man die weißen Blutkörperchen im Sinne der Unitarier auch im postembryonalen Leben von einer gemeinsamen Stammzelle ab, die sich in verschiedener Weise differenziert, so gelangt man zu der Vorstellung, daß jene Schädlichkeit, welche zur Entstehung einer Leukämie führt, an dieser Stammzelle ihren Angriffspunkt findet. In diesem Sinne handelt es sich bei den verschiedenen Formen der Leukämie nicht um Proliferationen verschiedener Gewebsarten, sondern stets liegt eine pathologische Wucherung der Stammzelle vor. Dem entsprechend treten dann im Blute unreife Zellen oder alle möglichen Typen weißer Blutkörperchen, bzw. wenn die Zellproliferation im Knochenmarke vorzugsweise die granulierten Entwicklungsreihe der Stammzelle betroffen hat, überwiegend einkernige, homogene Formen auf, immer aber haben die verschiedenen Formen der Leukämie eine einheitliche Histogenese (Grawitz).

Eine in vieler Hinsicht analoge Auffassung über die Entstehung der verschiedenen Leukämieformen entwickelt neuerdings Pappenheim.

Diesem Autor zufolge hängt die Art der Leukämie von der Art des leukämischen Reizes oder der leukämischen Noxe ab, die stets die Stammzelle (Keimzelle) betrifft. Unter der Einwirkung eines myeloplastisch-leukämischen Reizes wird die Stammzelle zum Myelocyten, unter der Einwirkung eines lymphoplastisch-leukämischen Reizes hingegen zum Lymphocyten. Dem entsprechend unterscheidet Pappenheim nicht zwischen einer myeloiden und lymphatischen, sondern zwischen einer myeloblastischen und lymphoblastischen Leukämie, welche nicht in einer Hyperplasie des Knochenmarksgewebes, bzw. seiner verschiedenen Komponenten, sondern in einer Umdifferenzierung, in einer Metaplasie des Knochenmarkes mit begleitender Hyperplasie bestehen soll.

Diese Anschauungen, die derzeit noch vollständig unbewiesen sind, werden von Ehrlich und seinen Schülern abgelehnt, welche aus den früher angeführten Gründen das myeloide vom lymphatischen Gewebe scharf trennen und eine Ableitung der Myelocyten und Lymphocyten von einer gemeinsamen Stammzelle im extrauterinen Leben nicht anerkennen, vielmehr die Entstehung dieser Zellarten stets aus Zellen derselben Art vertreten. Mit dieser Auffassung stehen auch die Ergebnisse pathologisch-histologischer Untersuchungen in vollem Einklange, die tatsächlich bei den verschiedenen Arten der Leukämie in der Regel eine Proliferation des entsprechenden Gewebes im Knochenmarke erweisen und keinen Beweis für die Annahme einer Wucherung oder Umdifferenzierung von Stammzellen erbringen.

Auch die anatomische Deutung der den Leukämien zugrunde liegenden Veränderungen des hämatopoetischen Systems wurde vielfach erörtert. Während einzelne Autoren, insbesondere Banti, die Annahme vertreten, daß es sich hierbei um Geschwulstbildungen handelt, geht wohl die Anschauung der meisten Untersucher dahin, daß hyperplastische Bildungen, allerdings besonderer Art, vorliegen, denn durch welche Momente jene mächtige Hyperplasie des leukoblastischen Gewebes veranlaßt wird, welche zur Leukämie führt, ist derzeit noch unbekannt. Ziegler²⁴⁶⁾ versuchte, wie bereits früher angedeutet, diese Frage experimentell zu lösen und glaubte bei Tieren (Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen) durch isolierte Röntgenbestrahlung der Milz eine Erkrankung erzeugt zu haben, welche „alle wesentlichen Merkmale der bei Menschen gekannten myeloiden Leukämie“ darbietet.

Da die Wirkung der Röntgenstrahlen sich vorwiegend in einer schweren Schädigung der Milzfollikeln, die bis zur völligen Verödung führt, äußert, so erblickt er in diesem Vorgange die Ursache der myeloiden Leukämie, wobei er sich gleichzeitig auf anatomische Befunde beim Menschen stützt. Diese Schädigung des Follikelapparates der Milz hat eine Hyperplasie des Knochenmarkes mit Ausschweimung reichlicher myeloider Elemente zur Folge; diese lagern sich in demselben Maße in der Milz ab, als in derselben das lymphatische Gewebe vernichtet wurde. Ziegler sieht demnach in der myeloiden Leukämie den Ausdruck hyperplastischer Vorgänge des myeloiden Gewebes, welche durch eine Störung der normalen Beziehungen zwischen dem lymphatischen und myeloiden Apparate zu ungunsten des ersteren ausgelöst werden. Die Primärerkrankung stellt mithin nicht die Affektion des Knochenmarkes, sondern jene der Milz dar. Umgekehrt sollte die Ursache der lymphatischen Leukämie in einer primären Schädigung des Markgewebes mit Wegfall der typischen Markzellen gelegen sein, wodurch es zu einer Hyperplasie des gesamten lymphatischen Apparates komme. Diese Schlußfolgerungen Zieglers erscheinen allerdings durch seine Versuche nicht genügend gestützt. Es ist hierbei namentlich auf Untersuchungen Grubers hinzuweisen, der nach Röntgenbestrahlung bei splenektomierten Tieren im Marke der geschützten Extremitäten die gleiche Veränderung nachweisen konnte, wie sie Ziegler als Folge der Follikelschädigung betrachtet.

Die bisher vorliegenden Erfahrungen sprechen also dafür, daß die Hyperplasie des myeloiden Gewebes im Knochenmark nicht nur den wesentlichsten

Befund, sondern auch den primären Prozeß bei der myeloiden Leukämie darstellt. Dasselbe gilt von der Hyperplasie des lymphatischen Gewebes bei der lymphatischen Leukämie.

Wodurch diese Hyperplasie ausgelöst wird, ist noch völlig unklar. Den in früherer Zeit mehrfach als Erreger der Leukämie beschriebenen Mikroorganismen (Literatur: Ebstein⁴⁷)) kommt zweifellos diese Bedeutung nicht zu. In gleicher Weise verhält es sich mit den Einschlüssen in Leukocyten, welche von Mannaberg, Loewit¹²⁵) beschrieben wurden (vgl. Türk u. a.). Dasselbe gilt von den Auerschen Körperchen (vgl. Ottenberg¹⁶¹)). In jüngster Zeit fand Pappenheim in einem Falle großzelliger Leukämie protozoenähnliche Gebilde im Protoplasma der großen Lymphocyten, doch ist dieser Befund einstweilen noch vereinzelt. In diesem Zusammenhange sei auch der interessanten Untersuchungen von Ellermann und Bang^{49,50}) über eine übertragbare Leukämie bei Hühnern gedacht. Hier gelingt es durch Übertragung zellfreier Organemulsionen bei gesunden Hühnern eine leukämieartige Erkrankung zu erzeugen. Ferner beobachtete Lüdke¹³⁶) nach wiederholten Injektionen des frischen Knochenmarkes und von Milzemulsionen eines myeloid-leukämischen Hundes bei anderen Hunden leukämieähnliche Befunde. Der Erreger dieser Erkrankung scheint artspezifisch zu sein, auch haben Hunde oder Affen, welche durch Pyrodin anämisch gemacht wurden, bisweilen auf nachfolgende intravenöse Injektion von Strepto- und Staphylokokkenkulturen leukämieähnliche Veränderungen im Blute dargeboten; vgl. hierzu auch die bereits an anderer Stelle (S. 136) besprochenen Versuchsergebnisse von Reckzeh und Gütig.

Diese Befunde sowie Myelocytosen, die wir in eigenen Versuchen^{220a}) durch intravenöse Injektionen von Streptokokken beim Kaninchen erzielten, stellen aber keine Analogie zur gewöhnlichen (chronischen) myeloiden Leukämie des Menschen dar. Wenn daher von mehreren Seiten auch für diese Erkrankung eine infektiös-toxische Ursache angenommen wird, so ist zu betonen, daß ein Beweis für diese Annahme bisher nicht erbracht wurde.

Eine besondere Stellung nehmen die **akuten Leukämien** ein. Ursprünglich wurde die Ansicht vertreten, daß die akuten Leukämien stets der (großzelligen) lymphatischen Form angehören, während die myelogene Leukämie immer chronisch verlaufe. Später wurden aber auch akute myeloide Leukämien beschrieben, während das Gebiet der akuten lymphatischen Leukämie immer mehr und mehr eingeengt wurde. Einerseits ist nicht zu verkennen, daß manche Fälle akuter Leukämie, die in jeder Beziehung der (kleinzelligen) lymphatischen Leukämie entsprechen, einen anatomischen Befund darbieten, der entgegen der klinischen Annahme auf einen längeren chronischen Krankheitsverlauf schließen läßt, andererseits erkannte man in jenen großen einkernigen Zellen, den „großen Lymphocyten“, welche eben die akute lymphatische Leukämie charakterisieren sollten, teils pathologische Zellen, „Geschwulstzellen“ (Sternberg), teils myeloide Elemente (W. Schultze).

Letztere sind identisch mit den Myeloblasten, weshalb die betreffenden Fälle auch als Myeloblastenleukämie bezeichnet werden. Da in diesen Fällen Milztumor und Lymphdrüenschwellungen nur in geringem Grade entwickelt sind, bisweilen auch ganz fehlen können und selbst die leukämische Knochenmarksveränderung oft nur einen geringen Grad erreicht, sind die Myeloblastenleukämien, beziehungsweise akuten myeloischen Leukämien ledig-

lich durch das Blutbild (vgl. S. 175) und den histologischen Nachweis myeloischer Wucherungen im Knochenmark, beziehungsweise myeloider Umwandlung der Milz und Lymphdrüsen charakterisiert. Klinisch verlaufen diese Fälle unter dem Bilde einer schweren Infektionskrankheit und in mehreren Fällen (Lit. Herz⁷⁷) ist es auch gelungen, durch die bakteriologische Untersuchung den Infektionserreger nachzuweisen und mit demselben im Tierversuche Leukocytose, auch Myelocytose, sowie myeloische Proliferationen, namentlich im Knochenmark, hervorzurufen (Sternberg^{220a}). Auch wurden bereits Heilungen in solchen Fällen sogenannter akuter myeloider Leukämie beobachtet. Mithin unterscheiden sich dieselben nach keiner Richtung von jenen früher angeführten Infektionskrankheiten (vgl. S. 173 und S. 175), bei welchen gleichfalls Myelocytose oft sehr beträchtlichen Grades und myeloide Umwandlung von Milz und Lymphdrüsen häufig angetroffen werden, weichen aber klinisch und anatomisch völlig von dem Bilde der gewöhnlichen (chronischen) myelogenen Leukämie ab. Diese Tatsachen legen die Annahme nahe, daß die sogenannte akute myeloide Leukämie, beziehungsweise akute Myeloblastenleukämie eine Infektionskrankheit ist, die offenbar unter dem Einflusse des Erregers, beziehungsweise seiner Virulenz mit einer besonders starken Affektion des myeloiden Gewebes einhergeht. Diese Fälle wären daher von der echten chronischen myelogenen Leukämie vollständig zu trennen und sind besser überhaupt nicht als Leukämien, sondern als Infektionskrankheiten mit leukämoidem Blutbefund zu bezeichnen. Der Name akute myeloide Leukämie wäre für solche Fälle nur dann gerechtfertigt, wenn ein spezifischer Erreger gefunden würde, was eben bisher nicht der Fall ist.

Ähnliche Erwägungen scheinen den Ausführungen Türks²²⁵) zufolge auch bezüglich der akuten lymphatischen Leukämie Geltung zu haben, doch sind gerade hinsichtlich dieser Erkrankung neue Untersuchungen notwendig, welche unter Berücksichtigung der früher angeführten, teilweise gleich näher zu besprechenden Einschränkungen nur einwandfreie Fälle lymphatischer Leukämie zum Gegenstand haben müssen.

Jene andere Gruppe von Fällen nämlich, die, wie oben bemerkt, ebenso wie die Myeloblastenleukämie von der akuten lymphatischen Leukämie abzutrennen ist, betrifft die **Leukosarkomatose** (Sternberg).

Der Blutbefund dieser Fälle ist charakterisiert durch das reichliche Auftreten großer einkerniger Zellen (vgl. früher pathologische Leukocyten) unter weitgehender Verdrängung der normalerweise vorhandenen weißen Blutkörperchen; meist ist dabei die Gesamtzahl der farblosen Blutzellen sehr wesentlich erhöht, doch kommen auch Fälle vor, in welchen diese Vermehrung nur gering ist oder fast völlig ausbleibt, so daß analoge Verhältnisse wie bei den relativen Lymphocytosen bestehen.

Anatomisch finden sich in diesen Fällen neben anscheinend hyperplastischen Bildungen der lymphatischen Organe meist auch an irgendeiner Stelle des Körpers (Thymus, Halslymphdrüsen usw.) Geschwulstbildungen, die sich durch ihr schrankenloses Übergreifen auf die Umgebung, Metastasenbildung usw. analog malignen Tumoren verhalten. Soweit hyperplastische Bildungen vorzuliegen scheinen, erweisen sich auch diese bei mikroskopischer Untersuchung als atypische Wucherungen des lymphatischen Gewebes und unterscheiden sich von den lymphatisch-leukämischen Bildungen durch die Neigung zu infiltrativem Wachstum und ihre histologische Zusammensetzung. Wenn auch in

ersterer Hinsicht vielfach betont wird, daß bei leukämischen Bildungen nicht selten mikroskopisch eine unscharfe Begrenzung gefunden wird, so darf demgegenüber wohl hervorgehoben werden, daß dies bei der leukämischen Hyperplasie zum mindesten nicht mit solcher Regelmäßigkeit und vor allem nicht in solchem Grade der Fall ist wie bei der hier besprochenen Leukosarkomatose. Bei den echten Leukämien beschränkt sich das sogenannte aggressive Wachstum wohl doch nur auf Infiltrationen der Lymphdrüsenkapsel, wodurch es zur Bildung von größeren Drüsenpaketen kommt, und allenfalls vielleicht auf die Entwicklung vereinzelter kleiner „Lymphome“ an ungewöhnlichen Stellen. Bei der Leukosarkomatose stehen Geschwulstbildungen, umfangreiche lokale maligne Gewebswucherungen, im Vordergrund und zwar oft an Körperstellen, die für die Hämatopoese ohne nennenswerte Bedeutung sind (Thymus, Schädel, vgl. unten Chlorom). Die Entwicklung dieser Geschwulstbildungen scheint vielfach der Blutveränderung vorauszugehen, ja diese vielleicht erst durch den in einzelnen Fällen beobachteten Einbruch in Blutgefäße hervorzurufen. Mikroskopisch ergibt sich bei der Leukosarkomatose nicht nur ein vollständiger Umbau der erkrankten lymphatischen Organe, sondern es sind auch die dieselben normalerweise zusammensetzenden Lymphocyten ersetzt durch wesentlich größere Zellen, die sich namentlich durch Größe, Färbbarkeit und Struktur des Kerns von Lymphocyten unterscheiden.

In Würdigung dieser Umstände werden derartige Fälle von manchen Untersuchern als Kombinationen von Leukämien mit Lymphosarkomen, von anderen als Fälle lymphatischer Leukämie (sarkoide Leukämie, Sarkoleukämien, Pappenheim) gedeutet, die eine besondere Neigung zu malignem oder aggressivem Wachstum haben. Wir halten es aber auf Grund des anatomisch-histologischen Befundes für richtiger, diese Fälle von den Leukämien abzusondern und den später zu besprechenden Lymphosarkomen an die Seite zu stellen, was die Bezeichnung Leukosarkomatose zum Ausdruck bringen soll.

Zur strittigen Auffassung dieser Fälle, namentlich soweit in denselben keine makroskopisch nachweisbare größere Geschwulst vorlag, haben zweifellos Verwechslungen mit jenen erst in neuerer Zeit bekannt gewordenen Beobachtungen von Myeloblastenleukämie Veranlassung gegeben, bei welchen der Blutbefund oft schwer von jenem der Leukosarkomatose zu unterscheiden ist (Literatur über letztere vergleiche bei Sternberg²¹⁹), Lehndorff¹¹⁸)).

Teils zur Leukosarkomatose, teils zur Myeloblastenleukämie gehören auch Fälle von **Chlorom**, das in dieser Richtung keine Sonderstellung einnimmt.

Es haben nämlich die neueren Beobachtungen gezeigt, daß in diesen Fällen in erster Linie der hämatopoetische Apparat Sitz der Veränderungen ist, und diese Tatsache im Verein mit dem Nachweise leukämischer (leukämoider) Blutveränderungen in allen in neuerer Zeit genauer untersuchten Fällen führte dazu, das Chlorom unter die Systemerkrankungen des hämatopoetischen Apparates einzureihen (Waldstein, Recklinghausen, Dock, Paltauf, Sternberg usw.). Tatsächlich gleichen die Fälle von Chlorom letzteren auch in jeder Beziehung und unterscheiden sich von den bisher besprochenen Formen derselben nur durch die eigenartige grüne Farbe der Tumoren. Das Wesen derselben ist noch völlig unbekannt. Von einzelnen Autoren wurde sie auf eigenartige, in den Zellen gelegene, grünlich glänzende Tröpfchen und Kügelchen, die zu den Lipochromen gehören (Huber, Chiari, Höring), von anderen auf die Tätigkeit pigmentbildender Bakterien (Lange), oder auf ungewöhnliche Verdauungsvorgänge (Trevithick) zurückgeführt,

von Waldstein als Derivat des Blutfarbstoffes gedeutet, von Recklinghausen und den meisten neueren Untersuchern aber als Parenchymfarbe aufgefaßt und der gelbgrünen Farbe des Eiters gleichgestellt. Diese Auffassung läßt sich allerdings mit jenen histologischen Befunden nicht vereinen, die zeigen, daß die chloromatösen Geschwulstbildungen in der Regel nicht aus myeloiden, sondern aus lymphoiden Elementen bestehen. Jedenfalls gehört aber die grüne Farbe der Geschwülste nicht zum Wesen des Prozesses, was sich unter anderem auch daraus ergibt, daß in mehreren Fällen nur ein Teil der Geschwülste gefärbt, andere ganz ungefärbt sind, und daß zwischen der ausgesprochen grünen Färbung chloromatöser Bildungen und einer unbestimmt blaß-graugrünen Färbung z. B. des Knochenmarkes bei myelogener Leukämie fließende Übergänge bestehen.

Die Untersuchungen des Blutes und die anatomisch-histologische Untersuchung der Geschwulstbildungen ergibt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von Chlorom eine vollständige Übereinstimmung mit der Leukosarkomatose. Diese Fälle stellen mithin ebenfalls eine atypische Wucherung des lymphoblastischen Systems dar, weshalb für sie die Bezeichnung Chloroleukosarkomatose (Sternberg) statt Chlorolymphosarkomatose (Paltauf, Rieser) vorgeschlagen wurde. Gerade in diesen Fällen von Chlorom sind die Zeichen der atypischen Wucherung, des „aggressiven“ Wachstums besonders deutlich ausgeprägt, so daß sie einen weiteren Beweis für die Auffassung der Leukosarkomatosen bilden.

In einer kleinen Zahl der Fälle von Chlorom liegt eine atypische Wucherung des myeloiden Gewebes vor, weshalb sie als Chloromyelosarkomatose (Sternberg) bezeichnet wurden. Endlich wurden auch Fälle bekannt, in welchen eine atypische Wucherung des hämatopoetischen Systems nicht erweislich war, vielmehr Blut- und Organbefund völlig jenem der Myeloblastenleukämie, vielleicht auch, wie ganz vereinzelt Beobachtungen dartun sollen, der lymphatischen Leukämie entsprechen. Ein einschlägiger Fall ersterer Art („Chloromyeloblastenleukämie“), den wir in jüngster Zeit zu untersuchen Gelegenheit hatten, ergab klinisch, anatomisch, histologisch und bakteriologisch genau denselben Befund, den wir in den Fällen sogenannter akuter myeloider Leukämie erhoben haben^(220a), so daß die bezüglich dieser gezogenen Schlüsse auch auf die entsprechenden Chloromfälle ausgedehnt werden dürfen.

Alle diese Tatsachen berechtigen zu dem Schlusse, daß das Chlorom keine selbständige Erkrankung darstellt und daß man daher nicht von einem Chlorom, sondern von einer Chloroleuko-, Chloromyelosarkomatose, Chloromyeloblastenleukämie (letztere jedoch nur im Sinne obiger Ausführungen, vgl. S. 196) usw. sprechen muß. Zu dieser Schlußfolgerung gelangt auch Lehdorff¹¹⁸⁾ in seinem überaus gründlichen und übersichtlichen Referate (vgl. daselbst auch eine Zusammenstellung der gesamten einschlägigen Literatur und Besprechung aller hier in Betracht kommenden Fragen).

[Umfangreiche Literaturzusammenstellungen über Leukämie in den Lehrbüchern von Ehrlich⁴⁸⁾, Grawitz⁶⁷⁾, Sternberg²¹³⁾, Nägeli¹⁵⁵⁾, ferner bei Pappenheim¹⁶⁶⁾, Domarus⁶⁷⁾, Fabian⁵²⁾, Fabian, Nägeli und Schatiloff⁵³⁾, Paltauf¹⁶¹⁾, Nägeli¹⁵⁷⁾, Ebstein⁴⁷⁾, Herz⁷⁷⁾.]

V. Aleukämische Erkrankungen des myeloiden und lymphatischen Gewebes (aleukämische Myelosen und Lymphomatosen).

Den eben besprochenen Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates, die mit leukämischem oder leukämoidem Blutbefunde einhergehen, reihen sich analoge Proliferationsprozesse sowohl des myeloiden als lymphatischen Gewebes an, die jedoch keine Änderung des Blutbefundes bewirken. Warum in diesen Fällen die Ausschwemmung der Zellen ins Blut unterbleibt, ist derzeit noch völlig unbekannt; es sei nur darauf verwiesen, daß auch bei einer und derselben Erkrankung, wie das Beispiel der lymphatischen Leukämie und Pseudoleukämie zeigt, aus unbekannten Gründen das eine Mal eine mächtige Ausschwemmung von Zellen ins Blut erfolgt, das andere Mal aber ausbleibt.

Aleukämische Myelosen und Lymphomatosen des Knochenmarkes bilden die **Grundlage des Myelom**.

Dasselbe ist makroskopisch durch Entwicklung multipler, kleinerer und größerer, umschriebener Geschwülste im Knochenmark charakterisiert, welche in der Regel auf das Knochenmark beschränkt bleiben. Sie erreichen dabei allerdings oft eine recht beträchtliche Größe und führen dann bisweilen mit fortschreitendem Wachstum zu einer spindelförmigen Auftreibung der befallenen Knochen, wodurch die Corticalis des Knochens immer mehr verdünnt, wohl auch an manchen Stellen zur Dehiszenz gebracht wird, greifen aber nicht nach Art maligner Tumoren aktiv auf die umliegenden Gewebe über. Das typische Myelom verläuft ohne Änderung des Blutbefundes.

Die Bezeichnung Myelom stammt von Rustitzky, der sie für solche Marktumoren verwendete, welche durch Hyperplasie, nicht Heteroplasie des Knochenmarks entstehen. Später wurde der Name allerdings vielfach auch für multiple, primäre Knochentumoren anderer Art, namentlich aus der Gruppe der Sarkome verwendet, bis Paltauf wieder für eine Trennung zwischen echten Myelomen im Sinne Rustitzkys, also hyperplastischen Bildungen, und den autonomen Geschwülsten eintrat. Diese Anschauung ist heute wohl allgemein akzeptiert, und die Myelome werden von allen Autoren zu den Hyperplasien des hämatopoetischen Apparates gezählt. Im einzelnen ergeben sich Differenzen nur insofern, als manche Autoren das Myelom als primäre, medulläre Pseudoleukämie oder als das medulläre Korrelat der lymphatischen Pseudoleukämie (Pappenheim) auffassen, andere es hingegen der Pseudoleukämie an die Seite stellen, aber nicht direkt zuzählen, andere wieder es den Lymphosarkomatosen näherstellen wollen (Hirschfeld); vergleiche später. Der histologischen Zusammensetzung nach, beziehungsweise nach dem Ausgangspunkte von den verschiedenen Geweben des hämatopoetischen Systems sind verschiedene Formen von Myelomen zu unterscheiden. In den vom myeloiden Gewebe ausgehenden Myelomfällen — myeloides Myelom — bestehen die umschriebenen Hyperplasien entweder aus typischen, neutrophilen und eosinophilen Myelocyten, wie in den Fällen von Sternberg, Herz, vielleicht auch Weber, oder es setzen sich die Geschwulstknoten aus Zellen zusammen, die zwar den Charakter von Myelocyten darbieten, jedoch die charakteristische Granulierung vermissen lassen, also offenbar Myeloblasten darstellen. Es gilt dies von den Beobachtungen von Pernin, Herxheimer, Abrikossoff, Lubarsch, Menne, Mac Callum, Jores u. a. Eine größere Literaturzusammenstellung bringt das Sammelreferat von Hirschfeld⁸²⁾.

In vereinzelt Fällen dieser Gruppe zeigen die Geschwulstknoten stellenweise in ihrem anatomischen und histologischen Verhalten mehr den Charakter maligner Neubildungen, insoferne als sie in Gefäße einbrechen, den Knochen durchwachsen und nach Art autonomer Geschwülste in die umliegenden Gewebe eindringen und diese zum Schwunde bringen. Insoferne auch diese Fälle universelle Erkrankungen des myeloiden Gewebes darstellen und die einzelnen Tumoren sich größtenteils aus Myelocyten, beziehungsweise Myeloblasten zusammensetzen, dürfte für sie die Bezeichnung Myelosarkomatose gerechtfertigt erscheinen.

In einer anderen Reihe von Fällen bestehen die Myelomknoten aus kleinen, runden Zellen vom Charakter der Lymphocyten, stellen also umschriebene Hyperplasien des lymphatischen Gewebes dar — lymphoides Myelom. Durch die Bildung umschriebener Geschwulstknoten unterscheidet sich diese Form des Myeloms von der anscheinend seltenen medullären Pseudoleukämie, welche auf einer diffusen Hyperplasie des lymphatischen Gewebes im Marke beruht (vgl. früher).

Es wurden auch einzelne Fälle als Myelom beschrieben, in welchen die Knoten nicht aus typischen Lymphocyten, sondern aus jenen großen, einkernigen Zellen bestehen, die früher bei Besprechung der Leukosarkomatose beschrieben wurden. In diesen Fällen finden sich zum Unterschiede von den bisher besprochenen Formen des Myeloms entsprechende Veränderungen in den übrigen Abschnitten des hämatopoetischen Apparates (Leber, Milz, Lymphdrüsen usw.), sowie Veränderungen der Blutmischung. Die Deutung und Auffassung dieser Fälle ist zweifelhaft. Während einzelne Autoren sie auf Grund dieser anatomischen Verschiedenheiten nicht zum Myelom im engeren Sinne, d. h. zu den auf das Markgewebe beschränkten, umschriebenen Hyperplasien zählen, betrachten andere Autoren auch diese Fälle als echte Myelome und erklären sie durch Wucherung von Promyelocyten, Myeloblasten usw. Ribbert deutete einen Fall von Myelom als Erythroblastom, (vgl. S. 186) da er einen Teil der die Geschwülste zusammensetzenden Zellen als kernhaltige rote Blutkörperchen vom Charakter der Megaloblasten deutete.

Die aleukämische maligne Wucherung des lymphatischen Gewebes wird als **Lymphosarkomatose** bezeichnet.

Dieses von Kundrat¹¹¹⁾ aufgestellte und von Paltauf¹⁶³⁾ genauer studierte Krankheitsbild stellt eine atypische Wucherung großer Abschnitte des lymphoblastischen Systems dar; dieselbe ist bald ziemlich ausgedehnt, bald mehr lokal beschränkt, nie jedoch so universell wie bei den früher besprochenen Erkrankungen des lymphatischen Gewebes. Die hier zu beobachtenden Geschwulstbildungen gehen stets von einer Gruppe von Lymphknoten, beziehungsweise lymphatischen Anhäufungen der Schleimhäute aus, verbreiten sich auf dem Wege der Lymphbahnen und greifen nach Art maligner Tumoren schrankenlos auf die umgebenden Gewebe über, setzen auch, wie diese, zahlreiche Metastasen in verschiedenen Organen. Die Blutbildung leidet hierbei nur in derselben Weise wie sonst bei malignen Tumoren, indem sich eine mehr oder weniger fortschreitende Anämie ausbildet, doch kommt es nicht zu einer spezifischen Änderung des Blutbildes.

VI. Anhang.

Generelle Affektionen des hämatopoetischen Apparates kommen auch dadurch zustande, daß Entzündungsprozesse die einzelnen Organe desselben

mehr oder minder in ihrer Gesamtheit befallen. So entstehen Krankheitsbilder, die klinisch und zum Teile auch anatomisch den eben besprochenen Prozessen ähnlich sind, sich aber durch den histologischen Befund leicht von ihnen trennen lassen.

a) Lymphogranulomatose.

In den einschlägigen Fällen, vielfach noch als Hodgkinsche Krankheit oder **malignes Lymphom** bezeichnet, handelt es sich um beträchtliche Intumeszenzen mehr oder weniger des gesamten lymphatischen Apparates, die durch Entwicklung eines eigenartigen Granulationsgewebes bedingt sind (Sternberg²¹⁶). Es empfiehlt sich daher für diese Erkrankung die Bezeichnung Lymphogranulomatose, um so mehr als der Name Hodgkinsche Krankheit früher und vielfach auch heute noch für die ganze Gruppe aleukämischer Erkrankungen gebraucht wird. Das histologische Bild dieser Granulombildungen ist durch das Auftreten großer, mehrkerniger Zellen und Riesenzellen, sowie die Entwicklung von Nekrosen (Nekrobiosen) charakterisiert. Da sich in vielen einschlägigen Fällen direkt durch Färbung oder durch den Tierversuch Tuberkelbazillen innerhalb dieses Granulationsgewebes nachweisen lassen, wurde ursprünglich angenommen, daß es sich hierbei um eine eigenartige Manifestation der Tuberkulose handle. Als aber zahlreiche Beobachtungen bekannt wurden, in welchen sich kein Anhaltspunkt für eine tuberkulöse Ätiologie ergab, wurde der Schluß gezogen, daß es sich um einen chronischen, entzündlichen Prozeß verschiedener Ätiologie handle. Untersuchungen der jüngsten Zeit von Fränkel und Much sprechen dafür, daß Keime, welche den Tuberkelbazillen zumindest sehr nahe stehen, die Erreger dieser Veränderung sind. Vereinzelt mag auch Syphilis Veranlassung zur Entstehung analoger Bildungen geben (Loewenbach). In spärlichen Fällen wurde ein Übergang zwischen Lymphogranulomatose und Lymphosarkomatose beschrieben (Yamasaki, Dietrich). Ein umfassendes Literaturverzeichnis enthält das Sammelreferat von Fabian⁵⁴).

b) Multiple Plasmome.

In anscheinend sehr seltenen Fällen bestehen multiple Geschwülste des lymphatischen Apparates zum großen Teile oder fast durchwegs aus Plasmazellen. Einen typischen solchen Fall, der den eben besprochenen Granulomatosen nahe steht, hat Maresch¹³⁹) beschrieben. Plasmome des Knochenmarkes, die nach ihrem makroskopischen Verhalten den Myelomen zugezählt werden, wurden von Hoffmann⁸⁷) („Plasmoma malignum“), Aschoff⁵), Parkes Weber und Ledingham, Wright mitgeteilt. Diesen Fällen reiht sich die Beobachtung von Gluzinski und Reichenstein⁶⁴) an, in welchen aus Plasmazellen bestehende Myelomknoten sich fanden, während das Blut ähnliche Veränderungen wie bei der lymphatischen Leukämie darbot, wobei sich aber sehr zahlreiche Plasmazellen (anfangs 28,5⁰/₀, später bis 73⁰/₀) im Blute fanden. Die Verfasser bezeichnen den Fall als Myelom und Leukaemia lymphatica plasmocellularis. Auch in einem von Lucksch mitgeteilten Falle lymphatischer Leukämie wurden den Plasmazellen analoge Gebilde im Blute gefunden; reichliche Anhäufungen von Plasmazellen im Knochenmarke bestanden in den Fällen plasmozellulärer Pseudoleukämie von Foà und Micheli. Zweifellos ist für derartige Fälle die Bezeichnung Leukämie bzw. Pseudoleukämie und Myelom nicht am Platze, da diese Namen lediglich für hyper-

plastische Prozesse gebraucht werden sollten, eine Umwandlung des lymphatischen Apparates in Plasmome aber keine Hyperplasie darstellt, sondern offenbar den entzündlichen Prozessen zuzurechnen ist. Diese Fälle reihen sich, worauf auch Domarus hinweist, daher den früher besprochenen Granulomatosen an.

c) Idiopathische Splenomegalie (Type Gaucher).

Es handelt sich hierbei um eine Erkrankung, die anscheinend familiär bei Geschwistern auftritt und in ihrem Anfange in einzelnen Fällen bis in die ersten Kinderjahre zurückreicht. Sie ist ebenfalls, wie die bisher besprochenen Prozesse, durch Vergrößerung des gesamten lymphatischen Apparates, ganz besonders aber der Milz charakterisiert, der Blutbefund bleibt normal und zeigt erst gegen das Ende der Krankheit die Zeichen der Anämie. Im histologischen Bilde fallen in sämtlichen, von der Erkrankung ergriffenen, lymphatischen Organen besonders reichliche, eigentümliche, große, epithelähnliche Zellen auf. Tatsächlich wurden diese Zellen auch von einzelnen Autoren als Epithelzellen gedeutet (Gaucher, Picou und Ramond), während andere Autoren sie durch eine Wucherung endothelialer Elemente (Bovaird) oder durch Proliferation des retikulären Gewebes (Schlagenhauser¹⁹⁵), teilweise auch Mandlebaum³¹) erklären. Neuerdings kommt Risel¹⁸⁷) im Anschlusse an Marchand zu dem Schlusse, daß diese Zellen von dem Reticulum des lymphatischen Gewebes abstammen und dadurch entstehen, daß die bindegewebigen Reticulumzellen eine fremdartige Substanz in sich aufnehmen. Diese Substanz scheint ein noch unbekannter Eiweißkörper zu sein, der mit Amyloid und Fibrin eine entfernte Verwandtschaft hat. Die Ursache dieser Veränderung ist noch unbekannt, in einzelnen Fällen wurde an einen Zusammenhang mit Tuberkulose gedacht (Literatur bei Risel¹⁸⁷), Josselin de Jong und Siegenbeek van Heukelom⁹⁹).

Literatur.

- 1) **Arneth**, Deut. Arch. f. klin. Med. **XCIV**, 217.
- 2) — Münchn. med. Wochenschr. 1904.
- 3) — Deutsch. Arch. f. klin. Med. **IC**, 9.
- 4) **Arnold**, Virchow Arch. **CLVII**, 159.
- 5) **Aschenheim**, Zeitschr. f. Biologie. **LI**, 385.
- 6) — Fol. haemat. **XI**. Archiv pag. 1.
- 6) **Aschoff**, Virchow Arch. **CXXXIV**. 11.
- 8) — Münch. med. Wochenschr. 1906.
- 9) — Dieses Handbuch. **I**, 176.
- 10) **Ascoli**, Soc. med. chir. di Pavia 20. XII. 1907.
- 11) **Askanazy**, Verhdlgn. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 1904.
- 12) — Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 44—45.
- 12a) — Virchow Arch. **CCV**, 346.
- 13) **Abmann**, Zieglers Beiträge. **XLI**, 565.
- 14) **Aubertin u. Beaujard**, Folia haemat. **VI**, 31.
- 15) **Azzurini u. Massart**, Sperimentale. 1906.
- 16) **Banti**, Fol. haemat. **X**. Archiv pag. 33.
- 17) **Baradulin**, Fol. haemat. **IX**, Archiv pag. 407.
- 18) **Basch**, Monatsschr. f. Kinderheilk. **VII**. Nr. 9.
- 19) **Bauer**, Virchow Arch. **CLVI**, 529.
- 20) **Beckton**, Journ. of Pathol. and Bact. 1909. **XIII**, 185,

- 21) **Beldugin**, Dissert. Petersburg 1908.
- 22) **Bennecke**, Die Leukocyten bei Scharlach u. anderen Mischinfektionen. G. Fischer, Jena 1909.
- 23) **Bergel**, Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 2 u. 1910. S. 1683.
- 24) **Bertelli**, Falta u. **Schweiger**, Zeitschr. f. klin. Med. **LXXI**, 23.
- 25) **Bettmann**, Volkmann'sche Sammlung. Nr. 266.
- 26) **Biedl** u. **Kraus**, Zentralbl. f. Bakt., Referate. **XLIV**. Beiheft, S. 68.
- 27) **Blauel**, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 394.
- 28) **Blumenthal** u. **Morawitz**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **XCII**, 25.
- 29) **Botkin**, Virchow Arch. **CXLI**, 238.
- 30) **Brandenburg**, Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 6.
- 31) **Brill**, **Mandlebaum** u. **Libmann**, Americ. Journ. of the med. sciences. März 1905 u. Juni 1909.
- 32) **Buchanan**, Liverpool med.-chir. journal. 1908.
- 33) **Bühler**, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1001.
- 34) **Burian** u. **Schur**, Wiener klin. Wochenschr. 1897. Nr. 6.
- 35) **Busse**, Arch. f. Gynäk. **LXXXV**.
- 36) **Butterfield**, **Heineke** u. **Meyer**, Folia haematol. **VIII**, 325.
- 37) **Carducci**, Fol. haemat. **VIII**, 335.
- 38) **Caro**, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 39.
- 38a) **Chiarolanza**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **CIII**, 46.
- 39) **Czerny**, Arch. f. exper. Path. **XXXI**.
- 39a) **Curschmann**, Münch. med. Wochenschr. 1901 u. 1902.
- 40) **Decastello**, Wiener klin. Wochenschr. 1910. S. 417.
- 41) — u. **Kienböck**, Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen. **XI**.
- 42) — u. **Krjukoff**, Med. Klinik. 1911. S. 225.
- 42a) — Untersuchungen über die Struktur der Blutzellen, Urban und Schwarzenberg. Berlin und Wien 1911.
- 43) **v. Domarus**, Fol. haemat. **VI**, 337.
- 44) — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **LVIII**, 319.
- 45) **Dominici**, Folia haemat. **VIII**, 97.
- 45a) **Donovan**, Brit. med. Journ. 1903. S. 79 und 1401.
- 46) **Ebner**, Köllikers Handbuch der Gewebelehre. **III**, 768.
- 47) **Ebstein**, Pathologie u. Therapie der Leukämie. Stuttgart, F. Enke 1909.
- 48) **Ehrlich**, Die Anämie. Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. 1901. **VIII**.
- 48a) — Zeitschr. f. klin. Med. **VI**.
- 49) **Ellermann** u. **Bang**, Zentralbl. f. Bakt. **XLVI**, I. S. 595.
- 50) — — Zeitschr. f. Hygiene **LXIII**, 231.
- 51) **Fabian**, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 43.
- 52) — Zentralbl. f. pathol. Anat. **XIX**, 49.
- 53) — **Naegeli** u. **Schatiloff**, Virchow Archiv. **CXC**, 436.
- 54) — Zentralbl. f. path. Anat. **XXII**, 145.
- 55) **Ferrata**, Folia haemat. **VIII**, 392.
- 56) **H. Fischer**, Myeloische Metaplasie u. fötale Blutbildung. Berlin, Springer 1909.
- 57) **Foà**, Zieglers Beiträge. **XXV**.
- 58) **Fraenkel**, Mitt. a. d. Grenzgebieten der Med. u. Chir. **XI**, 1 u. **XII**, 419.
- 58a) **Fulpius**, Semaine médicale. 1911. Nr. 26.
- 59) **Freifeld**, Inaug.-Diss. Zürich 1909.
- 59a) **Friedjung**, Zentralbl. f. die Grenzgebiete der Med. u. Chir. **III**, 465.
- 59b) **Furno**, Fol. haem. **XI**, 1. Teil. S. 219.
- 60) **Gabritschewsky**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **XXVIII**.
- 61) **Gaidukow**, Dunkelfeldbeleuchtung u. Ultramikroskopie in der Biologie u. in der Medizin. G. Fischer, Jena 1910.
- 62) **Gerhardt**, Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 869.
- 63) **Giuffrè** et **Pirone**, Arch. d'Electr.-méd. 1908.
- 64) **Gluzinski** u. **Reichenstein**, Wiener klin. Wochenschr. 1906.
- 64a) **Goldberger** u. **Weiß**, Wiener klin. Wochenschr. 1897. S. 601.
- 65) **Goldscheider** u. **Jakob**, Zeitschr. f. klin. Med. **XXV**, 373.
- 65a) **Gothein**, Fol. haemat. **XI**. Archiv, pag. 379.

- 66) **Graefenberg**, Arch. f. Gynäkologie. **LXXXV**, 302.
- 67) **Grawitz**, Klinische Pathologie des Blutes.
- 68) — Deutsche Klinik. 3. Vorlesung. S. 55.
- 69) — u. **Grüneberg**, G. Thieme. Leipzig 1906. (Berl. klin. Wochenschr. 1906.)
- 70) **Halla**, vgl. Bauer.
- 71) **Hart u. Nordmann**, Berl. klin. Wochenschr. 1910. S. 814.
- 72) **Hedinger**, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1909. **XIII**.
- 73) **Heineke**, Mitt. a. d. Grenzgebieten der Med. u. Chir. **XIV**, 21.
- 74) — Deutsche Zeitschr. f. Chir. **LXXVIII**.
- 75) **Helly**, Zieglers Beiträge. **XXXVII**, 171.
- 75a) — Die hämatopoëtischen Organe. Wien, Hölder 1906.
- 75b) — Ergebnisse der Anatomie u. Entwicklungsgeschichte. **XII**, 207.
- 76) **Hertz**, Zeitschr. f. klin. Med. **LXXI**, Heft 3—6.
- 77) **Herz**, Akute Leukämie. Wien, F. Deuticke 1911.
- 77a) — Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 29.
- 78) — Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 39.
- 79) **Hesse**, Virchow Arch. **CLXVII**.
- 80) **Heymann**, Folia haemat. **III**, 7.
- 81) **Hirschfeld**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908.
- 81a) — Fol. haemat. **III**, 332.
- 82) — Fol. haemat. **IX**. Archiv pag. 1.
- 83) — Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 41.
- 84) — u. **Kothe**, Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 31.
- 85) **Hock**, Zentralbl. f. Bakt. Originale. **LIV**, 247.
- 86) **Hofbauer**, Zentralbl. f. inn. Med. 1900—6.
- 87) **Hoffmann**, Zieglers Beiträge. **XXXV**, 317.
- 88) **Hoffmeister**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **XXII**.
- 89) **Inada**, Mitt. a. d. med. Fakultät d. kais.-japan. Universität zu Tokio 1907. **VII**, 337.
- 90) **Isaac u. Möckel**, Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 870.
- 90a) — — Zeitschr. f. klin. Med. **LXXII**, 230.
- 91) **Itami**, Arch. f. exp. Path. u. Ther. **LX**, 76.
- 92) **Jagič**, Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 26.
- 93) — ebenda. 1910. S. 874.
- 93a) **Jagič. Schwarz u. Siebenrock**, Berl. klin. Wochenschr. 1911. S. 1220.
- 94) **Jakob**, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1897. **XV**, 395.
- 95) **Jaksch**, vgl. Bauer.
- 96) **Jaquet**, vgl. bei Masing u. Morawitz.
- 97) **Joachim**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **C**, 52.
- 98) **Joannovics**, Zentralbl. f. path. Anat. **XX**.
- 99) **Josselin de Jong u. Siegenbeck van Heukelom**, Zieglers Beiträge. **XLVIII**, 598.
- 100) **Kämmerer**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **IC**, 355.
- 101) **Kappis**, Grenzgebiete d. Med. u. Chir. **XXI**, 729.
- 102) **Kast**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **LXXVI**, 48.
- 103) — u. **Gütig**, ebenda. **LXXX**, 105.
- 104) **Kjer-Peterson**, Dissert. Kopenhagen, ref. fol. haemat. **III**, 612.
- 105) — — ebenda. **III**, 611.
- 106) **Klein**, Zentralbl. f. inn. Med. 1899. **XX**. Heft 4—5.
- 106a) **Klinkert**, Berl. klin. Wochenschr. 1911. S. 1220.
- 107) **Klose**, Arch. f. Chir. **XCII**, 1125.
- 107a) **Klose u. Vogt**, Thymusdrüse. Tübingen, Laupp. 1910.
- 107b) **Koch**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. **LXIX**, 436.
- 108) **Krämer**, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 34.
- 109) **Krause u. Ziegler**, Fortschr. auf d. Gebiete der Röntgenstrahlen. **X**.
- 110) **Kreibich**, Wiener klin. Wochenschr. 1910. S. 1443.
- 111) **Kundrat**, ebenda. 1893. S. 211.
- 112) **Kurloff**, Ehrlichs Anämie (Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. **VIII**, 1. Aufl.: 1901). S. 57.
- 113) — ebenda. S. 56.
- 114) **Kurpjuweit**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **LXXVII**.
- 115) **Lange**, ebenda. **XCIV**, 522.

- 116) **Laudenbach**, Virchow Arch. **CXLI**, 201.
- 117) **Lehndorff**, Jahrb. f. Kinderheilkunde. **LX**, 194.
- 118) — Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **VI**, 221.
- 119) **Lengemann**, Deutsche med. Wochenschr. 1899.
- 120) — Zieglers Beiträge. **XXIX**, 1.
- 121) **Levy**, Fol. haemat. **IX**. I. Teil. S. 38.
- 122) **Limbeck**, vgl. Bauer.
- 123) **Lindberg**, Folia haemat. **IX**. I. Teil. S. 64.
- 124) **Lobenhoffer**, Zieglers Beiträge. **XLIII**.
- 124a) **Locke**, Boston med. Journ. 1902.
- 125) **Loeb**, Folia haemat. **IV**, 313.
- 126) **Loele**, Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 46.
- 127) **Löw**, Wiener klin. Wochenschr. 1911. S. 418.
- 128) **Loewit**, Zieglers Beiträge. **XXXIII**, 113.
- 129) **Lossen**, Virchow Arch. **CC**, 258.
- 130) **Lubarsch**, ebenda, **CLI**, 546.
- 131) — Allg. Path. 1905. **I**, 251.
- 132) — Fortschr. d. Med. **XI**.
- 133) **Luce**, Med. Klinik. 1909. Heft 4 u. 5.
- 134) **Lucksch**, Fol. haemat. **IV**, 520.
- 135) — u. **Stefanowicz**, ebenda. **V**, 13.
- 136) **Lüdke**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **C**, 553; Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 870.
- 137) **Marchand**, Deutsche Chir. Lfg. 16. S. 132.
- 137a) — Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 423.
- 138) — Verh. d. deut. path. Gesellsch. **I**, 63; **IV**, 124; **V**, 36.
- 139) **Maresch**, Verh. d. deut. path. Gesellsch. **XIII**, 257.
- 140) **Marino**, Annal. de l'Inst. Pasteur. 1903. S. 357.
- 141) **Masing** u. **Morawitz**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **XCVIII**, 301.
- 142) **Massaglia**, Zentralbl. f. path. Anat. **XXI**, 534.
- 143) **Massini**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **CI**, 72.
- 144) **Maximow**, Zieglers Beiträge. V. Supplementheft.
- 145) — Virchow Arch. **CLI**, 297.
- 146) **May** u. **Grünwald**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **LXXIX**, 468.
- 147) **Meller**, Klin. Monatsblätter. **XLIV**, 179.
- 148) **Merriam**, Fol. haemat. **VIII**, 325.
- 149) **Metschnikoff**, Immunität bei Infektionskrankheiten. G. Fischer, Jena 1902.
- 150) **Meyer** u. **Heineke**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **LXXXVIII**, 435.
- 151) **Meyer**, Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 1489.
- 152) **Morawitz**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **LXXIX**.
- 152a) **Mosler**, Pathologie u. Therapie der Leukämie. Berlin 1872.
- 153) **Mosse**, Berl. klin. Wochenschr. 1903. S. 732.
- 154) **Müller** u. **Jochmann**, Münch. med. Wochenschr. 1906.
- 154a) — u. **Rieder**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **XLVIII**, 96.
- 155) **Naegeli**, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik.
- 156) — Deutsches Arch. f. klin. Med. **LXVII**, 279.
- 157) — Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilkunde. **V**, 226.
- 157a) **E. Neumann**, Arch. der Heilk. **XI**, 1. Berl. klin. Woch. 1878. Nr. 6—10.
- 158) **Neusser**, Zur Diagnose des Status thymico-lymphaticus. Wien, Braumüller 1911.
- 159) **Nordmann**, Arch. f. Chir. **XCII**, 946.
- 160) **Oehme**, Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 9.
- 161) **Ottenberg**, Americ. Journ. of the med. sciences 1909 okt.
- 162) **A. Paltauf**, Wiener klin. Wochenschr. 1889.
- 163) **R. Paltauf**, Lubarsch-Ostertag Ergebnisse 1896. **III**, 652.
- 164) — Lymphat. Erkrankungen u. Neubildungen der Haut. Mraček's Handb. Wien 09.
- 165) **Pappenheim**, Arch. f. klin. Chir. **LXXI**, Heft 2.
- 166) — Zeitschr. f. klin. Med. **LII**, 257.
- 167) — Fol. haemat. **VIII**, 11.
- 168) — ebenda. **VIII**, 504.
- 169) — ebenda. **VI**, 217.

- 169a) **Patella**, Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 1487.
- 170) **Pauliček**, Fol. haemat. IX. Archiv. S. 475.
- 171) **Peters**, Fortschr. a. d. Gebiete der Röntgenstrahlen. XVI, 31.
- 172) **Petrina**, Lavori del IV. congres. di med. int. di Genova.
- 172a) **Pinkus**, Arch. f. Dermat. u. Syphilis. L. Heft 1 und 2.
- 173) **Pisarski**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XCIII.
- 174) **Pösch**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. XLII, 563.
- 175) **Pohl**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. XXV, 51.
- 176) **Pollak**, Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 1999.
- 177) **Porges**, Mitt. d. Gesellsch. f. inn. Med. in Wien. VIII, 169.
- 178) **Pröscher**, Fol. haemat. I, 571.
- 179) — ebenda. I, 638.
- 180) — Virchow Arch. CLXXIX. 28.
- 181) — Fol. haemat. II, 543.
- 182) **Ranzi**, Mitt. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. XVI, 554.
- 183) **Reckzeh**, Deutsches Arch. f. klin. Med. LXXII, 316.
- 184) — Zeitschr. f. klin. Med. LIV. Heft 3—4.
- 184a) **Rehn**, Arch. f. klin. Med. LXXX.
- 185) **Ribbert**, Zentralbl. f. path. Anat. 1904. XV, 337.
- 186) **Rieder**, vgl. Bauer.
- 187) **Risel**, Zieglers Beiträge. XLVI, 241.
- 188) **Rosenthal**, Fol. haemat. X. Archiv S. 277.
- 188a) **Roth**, Deutsches Arch. f. klin. Med. CII, 614.
- 189) **Rubinstein**, Zeitschr. f. klin. Med. XLII, 161.
- 190) **Saccharoff**, Arch. f. mikroskop. Anat. XLV, 370.
- 191) **Sapegno**, Pathologica. 1909. S. 722.
- 192) — ebenda. 1910. S. 134.
- 193) **Schaffer, Gaupp u. Nagel'sche Sammlung anat. Vorträge**. 1910, Heft 8.
- 194) **Schilling**, Fol. haemat. VII, 225.
- 194a) **Schilling**, Fol. haemat. XII. Archiv 130.
- 195) **Schlagenhauser**, Virchow Arch. CLXXXVII, 125.
- 196) **Schlecht**, Berl. klin. Wochenschr. 1910. S. 863.
- 197) — Deutsches Arch. f. klin. Med. XCVIII, 308.
- 198) **Schmidt**, Zieglers Beiträge. XI, 199.
- 199) **Schridde**, Zieglers Beiträge. XLI, 223.
- 200) — Zentralbl. f. path. Anat. XIX, 865.
- 201) — Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 20.
- 202) — ebenda. 1905. Nr. 39.
- 203) — Die Knochenmarksriesenzellen. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1907.
- 204) **Schrötter**, Virchow Arch. CLXXXIII, 343.
- 205) **Schultze**, Zieglers Beiträge. XLV, 127; Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 2171.
- 206) **Schulz**, Arch. f. klin. Med. LI, 249.
- 207) **Schur u. Löwy**, Zeitschr. f. klin. Med. XL. Heft 5—6.
- 208) — Mitt. d. Gesellsch. f. inn. Med. in Wien. 1902. Nr. 9.
- 209) **Schwarz**, ebenda. 1904.
- 210) — Zeitschr. f. Heilk. Abt. f. path. Anat. XXII, 294.
- 211) — Wiener klin. Wochenschr. 1901. Nr. 42.
- 211a) — Wiener med. Wochenschr. 1911. Nr. 8—9.
- 211b) **Selling**, Zieglers Beiträge. LI, 576.
- 212) **Stäubli**, Volkmannsche Sammlung. 1909. Nr. 543.
- 213) **Steffen**, Deutsches Arch. f. klin. Med. XCVIII, 355.
- 214) **Steinhaus u. Stordeur**, Zentralbl. f. path. Anat. 1908. S. 971.
- 215) **Sternberg**, Path. der Primärerkrank. des hämatopoet. Appar. Wiesbaden 1905.
- 216) — Zeitschr. f. Heilk. XIX, 21.
- 217) — ebenda. XXV.
- 218) — Zentralbl. f. path. Anat. XVI.
- 219) — Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 14.
- 220) — Zieglers Beiträge. XLVI, 586.
- 220a) — Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 47.

- 221) **Stöhr**, Anatom. Hefte. I. Abt. Heft 95. (XXXI, Heft 3) S. 409.
- 222) **Studer**, Dissertation. Zürich 1903.
- 222a) **Thaysen**, Zieglers Beiträge. **L**, 487.
- 222b) **Tomaszewski**, Fol. haemat. **XII**. Archiv 115.
- 223) **Türk**, Wiener klin. Wochenschr. 1904. S. 153.
- 223a) — Zentralbl. f. path. Anat. **XIX**, 895.
- 224) — vgl. Bauer.
- 224a) — Vorlesungen über klin. Hämatologie. Wien, Braumüller 1904.
- 225) — Wiener klin. Wochenschr. 1907. S. 157. u. Mitt. d. Gesellsch. f. inn. Med. in Wien. **VIII**, 89.
- 226) **Turin**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **CVII**, 343.
- 227) **Vecchi**, Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir. **XXIII**, 42.
- 227a) **Virchow**, Virchow Arch. **I**, 563; **V**, 83; Würzb. Verh. **II**, 325.
- 228) **Wagner**, Zentralbl. f. inn. Med. 1908. S. 129.
- 229) **Warthin**, Internat. Clinics. 1906. **IV**, 243.
- 230) **Weidenreich**, Fol. haemat. **V**, 135.
- 231) — Arch. f. mikr. Anat. **LXXII**.
- 232) — Verh. d. anat. Gesellsch. 1908.
- 232a) — Sammlung anat. u. phys. Vorträge. Heft 15, hrsg. v. Gaupp u. Trendelenburg.
- 233) **Weiß** u. **Tsuru**, Zeitschr. f. Immunitätsforschung. **V**, 516.
- 234) **Werigo** u. **Jegunow**, Arch. f. Phys. **LXXXIV**, 451.
- 235) **Werner** u. **Lichtenberg**, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 1.
- 236) **Werzberg**, Fol. haemat. **XI**, Archiv pag. 17.
- 237) **Winkler**, Fol. haemat. **IV**, 323.
- 238) — ebenda, **V**, 17.
- 239) — ebenda, **IX**, 1. Teil, pag. 94.
- 240) **Wolff** u. **Torday**, Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 49.
- 241) **Wolownik**, Zeitschr. f. klin. Med. **LVI**, 529.
- 242) **Wynhausen**, Dissertation. Amsterdam 1907.
- 243) **Yakimoff**, Arch. des scienc. biol. 1908. **XIII**.
- 243a) **Zappert**, Zeitschr. f. klin. Med. **XXIII**, 227.
- 244) **Zelenski** u. **Cybulski**, Jahrb. f. Kinderheilk. **LX**, 884.
- 245) **Zesas**, Zeitschr. f. Chir. **CV**, 125.
- 246) **Ziegler**, Experim. u. klin. Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden Leukämie. G. Fischer, Jena 1906.
- 247) — u. **Schlecht**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **XCII**.
- 248) **Zimmermann**, Biochem. Zeitschr. **XVII**, 87 u. 297.

VIII. Die Blutplättchen.

(R. Paltauf.)

Die Blutplättchen (Bizzozero¹⁾), auch Blutscheibchen (Laker²⁾) genannt, zu denen auch die Hämatoblasten von Hayem³⁾ und die Thrombocyten von Dekhuyzen⁴⁾ gehören, stellen in ihrer Gestalt und Größe ziemlich konstante Gebilde dar. Meist erscheinen sie als runde oder ovale, „ebene oder bikonvexe Scheibchen, die eine undeutliche, körnig-fädige Zeichnung erkennen lassen“ (v. Ebner⁵⁾) und im Durchschnitte einen Durchmesser von 3μ besitzen; die meisten Angaben schwanken zwischen $1-4\mu$, doch kommen namentlich unter pathologischen Verhältnissen auch größere Gebilde bis zu 6μ (Hayem, Levaditi^{5a)}) bis zur Größe von Lymphocyten (Puchberger⁶⁾), Riesenformen (Cesaris Demel⁷⁾) vor, namentlich bei Inanitions- und kachektischen Zuständen, chronischen Anämien, auch bei Myelämie und Polyglobulie (Pappenheim⁸⁾). Solche enthalten reichlich Körnchen, auch Vakuolen; neben ihnen fand Hayem kleinste Kriställchen. Dieselben sind hämoglobinlos, wie Bizzozero es angab, nur ein Teil wird von Hayem von gelblichem oder

grünlichem Kolorit beschrieben. Deetjen⁹⁾ (in agarhaltigen Salzlösungen) und Dekhuyzen (in isoton. ClNa-Lösung mit Serum) beobachteten amöboide Bewegungen. Ob die Blutplättchen einen echten Zellkern besitzen, ist derzeit noch unentschieden. Daß sie sehr häufig einen mit Kernfarbstoffen färbbaren Innenkörper aufweisen, wird fast allgemein zugegeben, doch ist es noch nicht einwandsfrei bewiesen, daß dieses Gebilde tatsächlich als Kern angesprochen werden darf (vgl. unten Schridde und Ogata).

Bei vitaler Brillantkresylfärbung (Deetjen) läßt sich ein zentraler Teil — Chromomer, gegenüber einer hyalinen Peripherie, Hyalomer (Puchberger, Cesaris-Demel) — differenzieren; auch in Trockenpräparaten ist derselbe meist, allerdings wie plasmatische Substanzen, aber nach Romanowsky und Giemsa auch mit rötlichem Farbtone (zentral) färbbar, so daß Verwechslungen mit Blutparasiten namentlich freien Malariaparasiten möglich sind (Paltauf¹⁰⁾, Engel¹¹⁾). Mondino und Sala³⁰⁾ glauben auch Teilungsvorgänge im fötalen Blute und bei durch Aderlaß anämischen Tieren nachgewiesen zu haben. Eine distinkte Färbung gibt Eisenhämatoxylin (Rabl^{14a)}), auch wenn die Plättchen, wie es häufig der Fall ist, zu kleineren oder größeren Häufchen zusammenlagern, wobei rings um jedes eine freie Zone erhalten bleibt.

Sie sind leichter als die anderen Formbestandteile und finden sich daher in einem Blutstropfen in der obersten Schicht schwimmend (Bürker¹²⁾); im Blute des Esels und des Pferdes, welche Blutarten rasch sedimentieren, in anderen Blutarten durch Zentrifugieren lassen sie sich reichlich gewinnen (Loeb³⁵⁾). Ihre Form ist beständig, und ist besonders neben der Platteit die häufig ovale Gestalt gegenüber anderen Gebilden hervorzuheben, so z. B. den von Wlassow¹³⁾ bei Zusatz von Sublimat aus fast allen roten Blutkörperchen austretenden Kügelchen, die rund, homogen und blaß gefärbt sind, während die echten Plättchen platt, dabei granulös und farblos sind (Sacerdotti¹⁴⁾). Sie enthalten Nuklein (Lilienfeld¹⁵⁾, Preisich und Heim¹⁶⁾). Ihre Zahl ist schwankend, auch für das Blut des normalen Menschen gehen die Angaben der einzelnen Untersucher weit auseinander und schwanken zwischen 200.000 — 300.000 (v. Ebner, Kemp, Calham und Harris¹⁸⁾) und 900.000 und darüber im mm³ (Helber²⁵⁾). Gottlieb^{16a)} fand auf 22 Blutkörperchen 1 Plättchen.

Individuell scheinen sie sogar spärlich vorzukommen; die Lorstorferschen Syphiliskörperchen sind bestimmt Plättchen gewesen; bei einer Prüfung des Befundes gab Stricker Dr. Lorstorfer verschiedene Blutproben von Syphiliskranken und von normalem Blute; Lorstorfer differenzierte immer richtig, das Normalblut war Strickers Blut gewesen; erst später stellte sich heraus, daß dasselbe keine (oder wenig) Plättchen enthielt. (Mitteilung des Herrn Prof. Biedl.)

Die großen Schwankungen werden häufig auf die Methodik, (Klebenbleiben an der Wand der Mischpipette) bezogen, doch konnte Tschistowitsch¹⁷⁾ dies in besonders darauf gerichteten Versuchen nicht bestätigen. Nach Kemp, Calham und Harris¹⁸⁾ schwankt ihre Zahl auch unter klimatischen Einflüssen; sie ist z. B. im Winter und auch in Höhenlagen höher als im Sommer und an tief gelegenen Orten; auch tägliche Schwankungen wurden beobachtet; nach Pratt¹⁹⁾ kann ihre Zahl durch vasomotorischen Einfluß im Sympathikusgebiete beeinflußt werden. Gering ist ihre Zahl beim Neugeborenen (Rebaudy²⁰⁾).

Für pathologische Verhältnisse fanden bereits Hayem und sein Schüler Reyne²¹⁾ bei der posthämorrhagischen Anämie sehr bald nach der Blutung eine beträchtliche Vermehrung, welche der Vermehrung der Blutkörperchen vorausgeht, so daß mit der Steigerung der Zahl dieser jene wieder abnimmt; die beiden Kurven kreuzen sich (vielfach auch in neuerer Zeit be-

stätigt, Rieß²²⁾ Pappenheim²³⁾); auch in der Rekonvaleszenz fieberhafter Krankheiten, bei denen auf der Höhe der Erkrankung die Zahl der Plättchen stark vermindert (*crise hématoblastique*) ist, findet sich eine nach Art der Entfieberung bald rasch nach der Krise, bald sukzessive sich einstellende Vermehrung. Türk²⁴⁾ fand dagegen bei der Pneumonie bereits auf der Höhe der Erkrankung eine ausgiebige Plättchenmenge und sah dieselbe während der Krisis und Lysis noch zunehmen, ebenso war ihre Zahl bei akutem Gelenksrheumatismus erhöht und nahm nach Ende der Krankheit noch zu. Tschistowitsch¹⁷⁾ fand bei Pneumonie und verschiedenen Infektionskrankheiten (Masern, Variola, Diphtherie usw.) mit Ausnahme des Scharlachs auf der Höhe des Fieberprozesses die Zahl der Plättchen vermindert, nach der Entfieberung nimmt dieselbe wieder zu. Außer bei der post-hämorrhagischen Anämie und in der Rekonvaleszenz findet sich Vermehrung bei Chlorose (Hayem); hier nimmt sie mit der Besserung unter der Therapie wieder ab. Verminderung findet sich bei länger dauernden fieberhaften Prozessen wie Typhus (auf 56000—100000) (Türk, Helber²⁵⁾) bei Inanition, bei Kachexien, Krebs, ganz besonders bei perniziöser Anämie (15000—25000) und bei Purpura haemorrhagica.

Diese Tatsachen würden in Übereinstimmung stehen mit der von Hayem und Bizzozero vertretenen Anschauung, daß die Blutplättchen ein drittes präexistierendes Formelement vorstellen; solange man dieselben mit den Spindeln der Sauropsiden analogisierte, war diese Anschauung sehr verbreitet. Durch Laker, (Nachweis in der Zirkulation am Fledermausflügel) Schimmelbusch und Eberth²⁶⁾ hatte dieselbe eine besondere Stütze erhalten. Später, als durch Arnolds²⁷⁾ Untersuchungen ihre Selbständigkeit bezweifelt wurde, waren es die Befunde von Deetjen (Nachweis eines kernartigen Gebildes) und Dekhuyzens, welche für sie als selbständige, präexistente, kernhaltige Gebilde des Blutes sprachen. Tschistowitsch, Kopsch²⁸⁾, Argutinsky²⁹⁾ schlossen sich ihnen an, auch Mondino und Sala³⁰⁾, Aschoff, Marchand. Die Frage der Selbständigkeit hängt innig zusammen mit der Herkunft der Blutplättchen. Diese ist sehr umstritten (vergl. Werzberg³¹⁾). Daß sie keine präexistierenden Gebilde des Blutes, sondern Niederschläge, z. B. Globulin-niederschläge (Löwit) seien, ist eine heute bereits allgemein verlassene Hypothese. Fraglich ist nur, ob sie selbständige Zellen sind oder aus den roten und weißen Blutkörperchen oder aus anderen Körperzellen hervorgehen. Deetjen, Dekhuyzen und andere haben auf Grund der morphologischen Eigenschaften der Plättchen [Nachweis eines Kernes, amöboide Beweglichkeit] die Plättchen als selbständige Zellen erklärt, während zahlreiche Untersucher, in erster Linie Arnold und Schwalbe, sie von den roten Blutkörperchen ableiten; Arnold erklärte sie als durch Plasmolyse (Austritt von gelöster Substanz), durch Plasmorrhaxis (Austritt von runden, glänzenden Körnern und auch Abschnürung größerer und kleinerer Teilchen) oder Plasmoschise, Zerfall in scheibenförmige Körper, entstanden. Arnold hat ferner außer erythrocytären auch leukocytaire Blutplättchen unterschieden. Ihnen schlossen sich Klebs, Engel³²⁾, Bremer³³⁾, Wlassow¹³⁾, Koeppe, Maximow³⁴⁾, Determann³⁵⁾ u. a. an, ohne daß die von den einzelnen Beobachtern für die Plättchengenese angenommenen Gebilde hierbei identisch waren. Es wird nämlich bei der Ableitung der Plättchen von den roten Blutkörperchen vielfach auch eine Ausstoßung bestimmter Anteile der Erythrocyten angenommen, welche dann als Plättchen erscheinen. Engel hat sie als die hämoglobinfreien

Innenkörper der roten Blutkörperchen angesehen; nach Pappenheim³⁶⁾ und Hirschfeld³⁷⁾ sind dieselben die Nukleole der roten Blutkörperchen, welche infolge einer gewissen Anisotonie des Serums plasmolytisch aus den Erythrocyten ausschlüpfen³⁸⁾; sie bestätigten damit Engel und ältere Beobachtungen von Bremer³³⁾ (Vorkommen intrazellulärer Blutplättchen, Paranuklearkörperchen) und Maximow, während sie für die von Arnold beschriebenen Elemente, die teilweise durch Abschnürung entstehen, betonen, daß dieselben keine Plättchen sind, sondern den Mikrocyten angehören. Die Plättchen sind im Innern einzelner roter Blutkörperchen als intrazelluläre Plättchen vorhanden und werden allmählich ausgestoßen. Auch Arnold hat die Ausstoßung von Nukleoiden aus den roten Blutkörperchen beschrieben. Weidenreich³⁹⁾ hält aber diese Nukleole nur für den Ausdruck der zentralen Depression der roten Blutkörperchen und erklärt die Blutplättchen durch Abschnürung oberflächlicher Partien der Erythrocyten. Dagegen hält Schwalbe daran fest, daß durch plasmoschistische Abschnürungen der roten Blutkörperchen sowie durch Zerfallsteile weißer Blutkörperchen auch morphologisch gleichwertige Blutplättchen entstehen. Für Fragmente der weißen Blutkörperchen hatten Dominici (aus dem Protoplasma der Mononuklearen) Gibson⁴⁰⁾, Hlava⁴¹⁾ (aus Leucocyten) ebenso Rieß die Blutplättchen erklärt. So kommt es, daß Schwalbe in seinem umfänglichen Referate in Lubarsch-Ostertags Ergebnissen (1902) die verschiedenen Arten beobachteter Blutplättchen folgendermaßen schematisch zusammenstellt:

1. hämoglobinhaltige Plättchen
 - a) mit Innenkörper,
 - b) ohne Innenkörper (Hayemsche Plättchen);
2. hämoglobinlose Plättchen
 - a) mit Innenkörper (Deetjensche Plättchen),
 - b) ohne Innenkörper (Bizzozerosche Plättchen).

In morphologischer Beziehung wäre noch der von Schilling⁴²⁾ in jüngster Zeit konzipierte Bau der roten Blutkörperchen anzuführen, wonach die Plättchen bestimmte Gebilde derselben vorstellen. Darnach besteht das rote Blutkörperchen aus einem Hb-haltigen Anteil, der napfförmig ist, in der Delle den sogenannten Glaskörper enthält, an welchem seitlich das Zentralkörnchen mit einer kleinen Grundplatte aufsitzt; mit dieser steht durch eine fadenförmige, protoplasmatische Substanz das Blutplättchen in Verbindung. Das Ganze ist von einer zarten, farblosen Schicht umgeben, die bei Schädigung der Erythrocyten durch Abkühlung, Verdunstung, Gerinnung usw. einreißt und das Plättchen austreten läßt. Schilling läßt es noch unentschieden, ob sämtliche Erythrocyten oder nur jugendliche diesen Bau besitzen.

Verschiedene Autoren, zuletzt Tschistowitsch betonen, daß keine Abhängigkeit der Plättchen von der Zahl der Erythrocyten oder dem Leucocytengehalt besteht. Schwalbe legt Gewicht darauf, daß die Plättchen bei Insulten der Gefäße im zirkulierenden Blute zahlreicher werden, daß sie bei Stase anfangs fehlen und sich erst allmählich bilden; das spräche für eine Entstehung aus Blutelementen und gegen die Selbständigkeit. Aschoff⁴³⁾, der die Versuche Schwalbes⁴⁴⁾, Ätzung nicht unterbunder und anderseits vorher doppelt ligierter Gefäße durch Derewenko⁴⁵⁾ nachprüfen ließ, konnte die Befunde Schwalbes nicht bestätigen. Bei erhaltener Zirkulation finden sich regelmäßig typische Plättchenthromben, in den doppelt ligierten Gefäßen findet sich aber niemals, auch nicht bei starker Ätzung ein typischer Plättchenthrombus, wohl aber treten durch die Scheidung von Plasma und roten Blut-

körperchen körnige Gerinnungen des Plasmas auf, die Plättchenstrukturen vor-täuschen könnten.

Allerdings spricht auch dieser Versuch (wie viele Gerinnungsversuche) allein nicht für Präexistenz; es wäre immer noch möglich, daß die Plättchen aus den roten Blutkörperchen austreten, wie Pappenheim meint, wenn dieselben an eine raue Oberfläche gelangen. Auffallend sind die Versuche nach Peptoninjektion; hier bleibt bei Ätzung der Gefäßwand die Thrombenbildung bei strömendem Blute aus, trotzdem die Plättchen in demselben nicht fehlen, sie haben aber ihre Klebrigkeit verloren. Loeb^{38a}) erhielt teilweise Thromben, aber die Plättchenhaufen waren sehr locker. Pratt beobachtete nach Peptoninjektion aber auch ein Verschwinden derselben, und anderseits wird die Nichtgerinnbarkeit des Blutes trotz Wiederauftretens der Plättchen als ein Argument gegen ihre Bedeutung für die Gerinnung angeführt (Achard und Ayraud zitiert nach Pagniez), was allerdings nicht richtig ist; Gerinnung und Thrombose decken sich nicht vollständig (vergl. u. a. L. Loeb^{38a})).

Ganz wesentlich für die Bedeutung der Plättchen ist wohl die von Morawitz⁴⁶) gefundene Tatsache, daß sie die einzigen Zellen sind, in denen bisher mit Sicherheit Thrombogen nachgewiesen worden ist, wenn auch Schwalbe⁴⁷) gegen die Vollgültigkeit dieses Umstandes als Beweis für die Selbstständigkeit der Plättchen Einspruch erhebt. Es läßt sich nun nicht leugnen, daß die morphologischen Eigenschaften (Form, Kernsubstanz) ja selbst der Nachweis der Plättchen in der Zirkulation nicht ausreichen, sie als selbstständige Gebilde zu erklären (Lubarsch⁴⁸)), indem um so weniger „präexistente“ Blutplättchen gefunden werden, je weniger mechanische Einwirkung, Zerrung usw. der Organe bei der Beobachtung stattgefunden hat (Schwalbe). Denn da sind leicht die Bedingungen gegeben, unter denen die Pappenheim-Hirschfeldschen Gebilde aus den Blutkörperchen austreten; verschiedene Autoren, Bürker, Gottlieb, Preisich und Heim, schließen sich dieser Genese an; letztere halten die Plättchen für „kernartige“ Gebilde der roten Blutkörperchen, welche aus den Zellen während der Zirkulation ausgestoßen werden. Die Streitfrage dreht sich daher in der Hauptsache darum, ob die Plättchen präexistente Gebilde (3. Formelement) sind, oder ob sie, zwar nicht präexistent, aber konstante Abkömmlinge der roten Blutkörperchen, ausgestoßene Nukleide oder Innkörper darstellen; die nicht einheitliche Genese, Protoplasmaabschnürungen von roten oder weißen Blutkörperchen (Arnold, Schwalbe, Lubarsch⁴⁸)) dürfte kaum mehr zu halten sein. Naegeli^{48a}) hält diese sowie auch die Nukleoidtheorie für unbegründet und lehnt beide ab. Es ist Tschistowitsch usw. zuzustimmen, daß ihre Formbeständigkeit eine Abstammung als Bruchstücke irgendwelcher zelliger Elemente oder als Eiweiß (Globulin; Löwit⁴⁹)) -niederschläge ebenso ausschließe, wie ihr in gewissen Grenzen doch regelmäßiges Verhalten bei verschiedenen pathologischen Prozessen dazu zwingt, in ihnen eine besondere Art von Formelementen zu sehen und, wie neuere Autoren auch annehmen, mit bestimmten physiologischen Funktionen. Sehr wichtig ist hierfür in morphologischer Richtung die Anschauung Wrights⁵⁰), der auf Grund seiner Untersuchungen an verschiedenen Säugetieren die Blutplättchen als abgeschnürte Teile des Cytoplasmas der Megakaryocyten auffaßt; dieses enthält dieselben Körnchen wie die Plättchen, zeigt analoge feinste Pseudopodien; Zahl und Auftreten der Plättchen geht parallel mit dem der Megakaryocyten. Diese kommen nur bei Säugetieren vor, wie

die Plättchen, embryonal erscheinen Plättchen nicht vor dem Auftreten der kleinen Megakaryocyten; in den Krankheiten, wo die Plättchen fehlen oder spärlich sind (perniziöse Anämie, lymphatische Leukämie), ist das auch mit den Megakaryocyten der Fall und umgekehrt (beide Elemente reichlich bei Blutungsanämien, myeloider Leukämie). Diese Ansicht wird von Bunting⁵¹⁾ und jüngst von Schridde^{51a)}, Ogata^{51b)} bestätigt, von Aschoff akzeptiert.

Nach Schridde-Ogata erscheinen die Granula der Megakaryocyten peripher in Gruppen und werden eingeschleitet von einer hyalinen Substanz, welche auch den Randsaum bildet; die pseudopodienartigen Fortsätze der Megakaryocyten haben denselben Bau. Nach Ogata zerfallen ihre in die Kapillaren reichenden Fortsätze in bestimmte Abschnitte, deren Zentrum ein Granulaballen, deren Peripherie die hyaline Substanz darstellt, die Blutplättchen.

Die Analogisierung der Plättchen mit den Spindelzellen der Sauropsiden ist fallen gelassen (Pappenheim, Werzberg), wenn auch die Existenz von Plättchen der Säuger morphologisch ähnlichen Gebilden im Blute der Nichtsäuger (Rieß bei Fröschen und Amphibien) keine Zustimmung fand (Helber). Fry^{52a)} lehnt für die Ichthyopsiden solche vollständig ab. Funktionell sind die Plättchen als Thrombocyten äquivalent den Spindelzellen, den Thromboplasten der nicht saugenden Vertebraten (Pappenheim⁵³⁾), denn ihre Bedeutung als Träger des Fibrinfermentes wird allgemein anerkannt, während die ursprünglich von Hayem aufgestellte Theorie, dieselben seien junge rote Blutkörperchen, Hämatoblasten, allgemein verlassen ist.

Außer ihrer Beziehung zur Thrombose, die an einer anderen Stelle eine ausführliche Besprechung erfährt, wäre noch ihre Bedeutung für Immunitätsvorgänge anzuführen.

Tschistowitsch kam bei den oben kurz angeführten Untersuchungen zum Schlusse, daß bei der gesetzmäßigen Regelmäßigkeit ihrer Schwankungen bei Infektionen dieselben eine ähnliche Rolle spielen wie die Leukocyten, und kommt zur Hypothese, daß sie Träger gewisser Schutzstoffe sind. In der Rekonvaleszenz, der Periode der Immunitätsentwicklung tritt eine Vermehrung dieser rasch in Zerfall übergehenden Gebilde auf und damit eine Überschwemmung des Blutes mit ihren Produkten, also zur Zeit, in der die Antikörper reichlich auftreten; er bezieht sich auf ältere Untersuchungen Wrights, nach denen die Plättchen in Milz und Knochenmark entstehen, den Organen, in welchen die Bildung der Schutzstoffe bereits erwiesen ist.

Kurz vorher hatten Gruber und Futaki⁵⁴⁾ nachgewiesen, daß die im Gerinnungsserum auftretenden Anthrakozidine des Kaninchens nicht aus den Leukocyten, sondern aus den Plättchen stammen; das aus den Plättchen stammende thermolabile Extrakt ist identisch mit dem Anthrakozidin des Gerinnungsserums; gleichzeitig weisen die Autoren jede funktionelle Korrelation und somit wohl auch genetische Beziehung zwischen Leukocyten und Blutplättchen ab. Zur Vollständigkeit und zum Hinweis auf die mit Grubers Entdeckung neuerdings in den Vordergrund gebrachten Beziehungen zwischen Immunität und Gerinnungsvorgängen sei erwähnt, daß Otolenghi⁵⁵⁾ Fibrinextrakt ebenso wirksam gefunden hat.

Le Sourd und Pagniez⁵⁶⁾ stellten beim Meerschweinchen durch Injektion von Blutplättchen (Hämatoblasten) des Kaninchens ein „antihämatoblastisches Serum“ her, welches, Kaninchenblut zugesetzt, die Retraktion des Blutkuchens verhinderte (Hayem bezog die Retraktion des Blutkuchens bzw. des Fibrinkoagulums auf die Plättchen und fand in der mangelhaften Gerinnung

des Blutes bei der perniziösen Anämie und der Purpura haemorrhagica Beziehung zu dem bei diesen Zuständen bestehenden Plättchenmangel); auch nach Injektion beim Kaninchen trat dieselbe Erscheinung im Aderlaßblute auf. Dabei waren die Hämatoblasten fast vollständig aus der Zirkulation verschwunden (wie bei perniziöser Anämie). Nach Ansicht der Autoren ist dieses Serum streng spezifisch, sie finden darin ein weiteres Argument für die Selbstständigkeit der Plättchen als 3. Formelement.

Chevrel und Roger⁵⁷⁾ erhielten auch ein solches Serum, welches Zerfall der Plättchen (unter dem Mikroskop beobachtet), hervorrief; dagegen hatte bereits früher Marino bei einem antiplastischen und einem hämolytischen Serum keine vollständige Zerstörung der Plättchen beobachtet.

Le Sourd und Pagniez⁵⁸⁾ geben nichts von einer hämolytischen Wirkung des Serums an, wenn sie auch in vivo eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen und der Leukocyten beobachteten. A priori erscheint eine so ausgeprägte Spezifität bei doch so nahestehenden Antigenen aus demselben Blute unwahrscheinlich, und tatsächlich fand Stschastnyi⁵⁹⁾ das Antiplättchenserum auch deutlich hämolytisch.

Er fand aber bei der Untersuchung eines Hundeblutkörperchen lösenden Serums vom Kaninchen, daß dasselbe nicht nur die Erythrocyten, sondern auch die Plättchen agglutiniert, nicht nur die roten Blutkörperchen auflöst, sondern auch die Plättchen schwer schädigt, und daß endlich der Ambozeptor sowohl seitens der roten Blutkörperchen als auch der Plättchen gebunden wird; er glaubt aber doch, eine gewisse Spezifität des Ambozeptors für die Plättchen nachgewiesen zu haben, indem nämlich Plättchen derselben Tierart (Hund) das Komplement im hämolytischen Serum zu binden vermögen. Er kommt daher zu dem Schlusse, daß auch das Antigen Substanzen enthalten muß, die sowohl zu den Bestandteilen der roten Blutkörperchen als auch der Plättchen gehören, und da als Antigen nur gewaschene Hundeerythrocyten verwendet wurden, so mußten also diese auch Substanzen enthalten, die zur Entstehung des für Plättchen spezifischen Ambozeptors geführt haben; das würde für die Theorie der Abstammung der Plättchen aus den Erythrocyten sprechen. Dieser Schluß ist auch nur mit einer gewissen Einschränkung zu ziehen. Schon seit den Untersuchungen v. Dungerns⁶⁰⁾ über ein mit Epithelien hergestelltes Serum wissen wir, daß den verschiedenen Zellen und Organen eines Organismus, wie es auch zu erwarten ist, eine Substanz gemeinsam ist; denn Dungerns Epithelserum löste auch rote Blutkörperchen auf, wenn auch in geringem Maße. Die durch die genannten Untersuchungen nur bis zu einem gewissen Grade erbrachte Spezifität der Plättchenwirkung würde auch bei einer deklarierten Selbstständigkeit der Plättchen nicht überraschen.

Erwägt man die Gesamtheit der durch die zahlreichen Untersuchungen festgestellten Tatsachen, vor allem den von verschiedenen Seiten festgestellten histologischen Bau und die Formbeständigkeit der Blutplättchen, ferner ihr anscheinend ziemlich regelmäßiges Verhalten bei verschiedenen pathologischen Prozessen, ihre Beziehungen zur Thrombose und zu Immunitätsvorgängen, so wird man mit Recht sich mehr der Ansicht zuneigen, in den Blutplättchen nicht nur präexistierende, sondern auch selbständige Formelemente des Blutes zu erblicken, welcher Ansicht, wie erwähnt, auch eine gewisse Gemeinsamkeit ihrer antigenen Eigenschaft mit der der roten Blutkörperchen nicht entgegensteht.

Literatur.

Ältere Literatur vergleiche bei v. Ebner in Köllikers Handbuch der Gewebelehre, Bd. III, S. 709; Löwit, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse II. Jahrg. Neuere Literatur bei Schwalbe, Untersuchungen der Blutgerinnung, Braunschweig, Vieweg & Sohn 1901; Schwalbe, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, Bd. VIII, 1. Teil, S. 150, 1902; Bd. XI. II. Abt. S. 901, 1906.

- 1) **Bizzozero**, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1882. II.
— Virchow Arch. 1882. **XC**. Festschrift f. Virchow. 1891. I.
- 2) **Laker**, Sitzgsber. d. k. Akad. d. Wissensch. in Wien. **LXXXVI** u. **CXIII**; III. Abt. — Virchow Arch. 1889. **CXVI**.
- 3) **Hayem**, Arch. de Phys. 1878 u. 1879; „Du Sang“ Paris 1889.
- 4) **Dekhuyzen**, Anat. Anzeiger. **XIX**, 529.
- 5) v. **Ebner**, Köllikers Handbuch d. Gewebelehre. 1902. III, 769.
- 5a) **Levaditi**, Journ. de Phys. u. Path. gén. 1901. III.
- 6) **Puchberger**, Virchow Arch. 1903. **CLXXI**, 181.
- 7) **Cesaris Demel**, Lo Sperimentale. 1905. **LIX**; Ref. Fol. haem. 1906. pag. 362.
- 8) **A. Pappenheim**, Fol. haem. 1906. pag. 162.
- 9) **Deetjen**, Virchow Arch. **CLXIV**, 239.
- 10) **R. Paltauf**, Zentralbl. f. Bakt. 1892. **XI**, 93.
- 11) **Engel**, Leitfaden zur klinischen Blutuntersuchung. III. Aufl. 1909.
- 11a) **Rabl**, Wiener klin. Wochenschr. 1896. Nr. 46.
- 12) **Bürker**, Münchn. med. Wochenschr. 1904. S. 1189.
- 13) **Wlassow**, Zieglers Beiträge. **XV**, 543.
- 14) **Sacerdotti**, Anatom. Anzeiger 1900. **XVII** u. **XVIII**. Erg.
- 15) **Lilienfeld**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **XX**; Zentralbl. f. allg. Path. usw. 1891. II, 1058; Arch. f. Anat. u. Phys. 1892. Phys. Abt.
- 16) **Preisich u. Heim**, Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 588.
- 16a) **Gottlieb**, Pratschenski Wratsch 1908. Ref. in Fol. haemat. 1908. **V**, 447.
- 17) **Tschistowitsch**, Fol. haem. 1907. **V**, 295.
- 18) **Kemp, Calham u. Harris**, Journ. of the americ. med. Assoc. 1905.
- 19) **Pratt**, Arch. f. exp. Path. **XLIX**, 299.
- 20) **Rebaudy**, Fol. haem. **VI**, 88.
- 21) **Reyne**, De la crise hématique etc. Thèse de Paris 1881; zit. nach Tschistowitsch.
- 22) **Rieß**, Arch. f. exp. Path. 1904. **LI**, 190.
- 23) **Pappenheim**, Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 989.
- 24) **Türk**, Über das Verhalten des Blutes bei Infektionskrankheiten. 1898.
- 25) **Helber**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **LXXXII**, 41.
- 26) **Schimmelbusch**, Virch. Arch. 1885. **CI**; **Eberth u. Schimmelbusch**, Virchow Arch. 1880. **CIII**; **CV**; **CVIII**, 359. Die Thrombose. Stuttgart 1888.
- 27) **Arnold**, Zentralbl. f. path. Anat. **VIII**, 289; Virchow Arch. **CXLV**, 1.
- 28) **Kopsch**, Anat. Anzeiger. **XIX**, 541.
- 29) **Argutinsky**, ebenda. S. 552.
- 30) **Mondino u. Sala**, Arch. ital. de Biol. 1889. **XII**.
- 31) **Werzberg**, Fol. haem. I. Th. **X**, 301.
- 32) **Engel**, Arch. f. mikr. Anat. 1893. **XLII**; Klin. Jahrbuch 1902.
- 33) **Bremer**, ebenda. 1895. **XLV** u. **XLVI**.
- 34) **Maximow**, Arch. f. Anat. u. Phys., anat. Abt. 1899. S. 33.
- 35) **Determann**, Verhdlgn. d. XVI. Kongr. f. inn. Med.
- 36) **Pappenheim**, Fol. haem. 1904. S. 597.
- 37) **Hirschfeld**, Virchow Arch. **CLXVI**; Anat. Anzeiger. **XX**. Nr. 23 u. 24.
- 38) **L. Loeb**, Zentralbl. f. Phys. **XVII**.
- 38a) — Virchow Arch. **CLXXXV**. Heft 1.
- 39) **Weidenreich**, Verhdlgn. d. anat. Ges. 1906. **XX**.
- 40) **Gibson**, Journ. of Anat. u. Phys. 1886. **XX**.
- 41) **Hlava**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883. **XVI**.
- 42) **Schilling-Torgau**, Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 9; Anat. Anz. 1911. **XL**, 11 12.
- 43) **Aschoff**, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 8.
- 44) **E. Schwalbe**, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. 1902. **VIII**, 1. S. 150; Verhdlgn. d. path. Ges. Kassel 1904; Festschrift f. Arnold, Zieglers Beiträge. 1905.

- 45) **Derewenko**, Zieglers Beiträge. **XLVIII**, 123.
- 46) **Morawitz**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **LXXIX.**; Ergebn. d. Phys. (Asher u. Spiro) **IV**.
- 47) **Schwalbe**, Lubarsch-Ostertag. **XI**. II. Abt. 1905. S. 901.
- 48) **Lubarsch**, Allg. Path. 1905. I, I. Abt.
- 48a) **Naegeli**, Blütkrankheiten und Blutdiagnostik 1908.
- 49) **Löwit**, Lubarsch-Ostertag. Ergeb. II. Jahrg. S. 642.
- 50) **Wright** Virchow Arch. **CLXXXVI**, 55; Journ. of Morph. 1910. **XXI**; Public. of the Mass. General Hospital Boston 1910. **III**, 1.
- 51) **Bunting**, Journ. of exp. med. **XI**, 541.
- 51a) **Schridde**, Deutsche Naturf. Versammlung in Karlsruhe. 1911.
- 51b) **Ogata**, Zieglers Beiträge 1912. **LII**, 192.
- 52) **Aschoff**, D. Naturf. Versammlung Karlsruhe 1911.
- 53) **Pappenheim**, Fol. haem. 1909. **VIII**, 219.
- 53a) **Fry**, ebenda, 1909. **VIII**, 467.
- 54) **Gruber u. Futaki**, Münchn. med. Wochenschr. 1907. Nr. 5.
- 55) **Otolenghi**, ebenda. 1907. Nr. 7.
- 56) **Le Sourd u. Pagniez**, Soc. de Biol. 1906. **LXI**, 562.
- 57) **Chevrel u. Roger**, C. r. Soc. de Biol. 1907. S. 501.
- 58) **Marino**, C. r. Soc. de Biol. 1905. 25. Janvier.
- 59) **Stschastnyi**, Fol. serol. 1909. **II**.
- 60) **v. Dungern**, Münchn. med. Wochenschr. 1899. Nr. 14.

IX. Hämokonien und Lipämie.

Als Hämokonien wurden von H. F. Müller¹⁾ feinste kokkenähnliche, in Essigsäure unlösliche, stark lichtbrechende Körnchen mit lebhafter Molekularbewegung bezeichnet, die in jedem normalen Blute vorkommen, bei manchen Zuständen (z. B. Morbus Addisonii) vermehrt, bei anderen (Kachexien) vermindert sind. Sie dürften identisch sein mit den „Elementarkörperchen“ des Blutes älterer Autoren.

Im Ultramikroskop bzw. Dunkelfeld sind diese Körperchen viel zahlreicher zu sehen, so daß sie auch als ultramikroskopische Teilchen bezeichnet werden (Neumann²⁾). Allerdings wurden dieselben zunächst (Raehlmann³⁾) nicht auf die Hämokonien bezogen, sondern für Eiweißteilchen gehalten; aber die Untersuchungen von Neumann über die ultramikroskopischen Teilchen zur Zeit der Fettresorption lassen keinen Zweifel, daß ein großer Teil derselben Fettpartikelchen sind. Sie sind rundlich, zeigen eine verschiedene Größe, aber nur die größten sind bei Immersionslinse und gewöhnlichem Lichte sichtbar, während die kleinsten eben noch im Dunkelfeld sichtbar sind. Sie finden sich im Blute Nüchternen spärlich, erscheinen auch nach einer fettarmen Nahrung nicht vermehrt. Nach Aufnahme von selbst geringen Mengen Fett (nur 10 gr. Butter) erscheinen dieselben sehr reichlich bis zur 6. Stunde und verschwinden rasch, so daß sie häufig nach 8 Stunden, immer nach 10 Stunden wieder fehlen. Neumann identifiziert diese feinsten Körperchen mit den Hämokonien und hält sie für Fett.

Müller glaubte ihre Fettnatur ob der negativen Osmiumreaktion ausschließen zu können. Doch lassen namentlich die Untersuchungen von Neißer und Braeuning⁴⁾ keinen Zweifel, daß die Hämokonien Fett sind; auch sie erzielten mit Osmiumsäure keine Färbung, wohl aber mit Sudan III; ferner verschwinden die Körperchen nach Ätherextraktion. Die Autoren benutzten nicht das Ultramikroskop, doch ist kein Zweifel, daß es sich beide Male um denselben Zustand, um Verdauungslipämie, handelt.

Das nach Fett-nahrung trübe Serum wird im Eisschrank klar und scheidet eine deutliche, weiße Rahmschicht aus; in der unteren Flüssigkeit finden sich nur wenige Hämokonien, die Rahmschicht zeigt keine solchen, sondern ähnliche, unbewegliche, helle Gebilde, die aneinander gelagert sind; erwärmt man einen Tropfen der Rahmschicht, so sieht man wieder die Hämakonien in lebhafter Bewegung. Da nur nach Aufnahme von Butter bzw. Schweinefett die Aufrahmung stattfindet und da ferner der Äther-rückstand dem genossenen Fett entspricht, so scheinen diese feinsten Fetteilchen mit demselben identisch zu sein. Ligatur des Ductus thoracicus läßt sie bald verschwinden (Bondi und Neumann⁵⁾), und die Injektion feinsten Fettemulsionen gibt dasselbe Bild; die dabei sehr bald verschwindenden Teilchen werden in Geweben, namentlich in den Sternzellen⁷ der Leber retiniert.

Diese Verdauungslipämie schließt sich enge an die von Hoppe-Seyler beobachtete Mästungslipämie an, für welche Bleibtreu⁶⁾ auch nachgewiesen hat, daß sie vom Fett der Nahrung herrührt.

Unter gewissen pathologischen Verhältnissen ist aber das Serum auch im Nüchternzustande trüb, ja milchig weiß, und zwar bei Diabetes, Potatoren, Adipositas u. a. Zum Teil liegt auch hier Transport von Nahrungsfett zugrunde, z. B. bei den Alkoholikern, welche neben der Alkoholaufnahme außerdem das genossene Fett nur beschränkt verbrauchen. Transport von Depotfett liegt bei der Phosphorvergiftung vor, für die Lipämie bei Chloroformnarkose (Reicher⁷⁾) scheint allerdings neben einer Fettwanderung (entsprechend der Fettdegeneration der Organe, vor allem der Leber) auch eine Abspaltung lipoider Substanzen aus dem Blute denkbar; aber namentlich bei der diabetischen Lipämie liegt nicht mehr ein einfacher Transport emulgierten Fettes vor.

Die Lipämie bei Diabetes ist eine seit langem (Kußmaul⁸⁾) bekannte Erscheinung; sie kommt nicht so selten vor, wenn auch hochgradige Fälle vereinzelt sind. Wilson⁹⁾ fand unter 15 Fällen dieselbe 10 mal, immer bei gleichzeitigem Vorhandensein von Azeton und Azetessigsäure, bei Klemperer¹⁰⁾ hatten 39 Diabetiker von 92 eine Lipämie. Hohe Grade von Lipämie mit 6—18 % Lipoide bedingen eine deutliche makroskopische Veränderung des Blutes.

Dieselbe ist zu Lebzeiten am Augenhintergrunde durch die auffällig helle Färbung, die blaßrosafarbenen Netzhautvenen zu erkennen und fällt in der Leiche durch die milchigweiße Beschaffenheit des ausgeschiedenen Serums, die mattrote Färbung des Blutes sofort auf; die Hirnhäute erscheinen blaß hyazintrot, vom Cruor trennt sich im aufgefangenen Blute eine mächtige, gelblichweiße, rahmartige Schicht; unter dem Mikroskop erscheinen feinste, tanzende Körnchen, die sich mit Sudan färben.

Mit den Erscheinungen des Coma hat die Lipämie nichts zu tun; sie selbst braucht keine Nachteile zu bringen; „Fettblut hat noch nie selbständig zum Tode geführt“ (Wagner¹¹⁾), und selbst schwere Pneumonien, bei denen Lipämie beobachtet wurde, heilten; ihre Bedeutung hängt ganz vom Grundleiden ab.

Bei der Diabeteslipämie findet sich aber nicht nur Fett, sondern auch Cholesterin (B. Fischer¹²⁾), was nach Klemperer¹⁰⁾ auch bei der Verdauungslipämie der Fall wäre (1,00 % Lipoide davon 0,3 % Cholesterin). Klemperer und Umber¹³⁾ fanden bei der Diabeteslipämie Lezithin und Cholesterin um das 5—10fache vermehrt, viel stärker als die eigentlichen Fette, so daß man diese Lipämie nicht mit Fetttransport, eher mit Zellzerfall erklären kann; nach Adler¹⁴⁾ kann die Lipämie auch fast allein durch Zunahme von Cholesterin entstehen. Man hat daher auch den Ausdruck Lipoidämie vorgeschlagen. Naunyn nahm gestörte Zersetzung (Oxydation) als Ursache an. B. Fischer¹²⁾

möchte ganz allgemein jede Lipämie auf eine Schädigung der lipolytischen Kraft des Blutes, bzw. auf Schwund des lipolytischen Fermentes zurückführen. Da nun dieses Ferment ganz zweifelhaft geworden ist (vergl. S. 28), indem man statt einer spaltenden Lipasewirkung im Blute nur eine Bindung des Fettes an Eiweiß anzunehmen gezwungen ist, so entfällt dieser Mechanismus. Es ist aber nicht zu leugnen, daß mit den bekannten Vorgängen: Fetttransport, sowohl von Nahrungsfett (Verdauung und Mästung) als von Depotfett (Hunger, Fettwanderung z. B. bei Phosphorvergiftung), eventuell auch bei vermindertem Verbrauche (Alkoholiker) Transport lipoider Substanzen aus Zellzerfall bei gleichzeitig gehindertem Verbrauche (Herabsetzung der Oxydationen, ausgedehnte fettige Degeneration der Organe), bei Azidose, wie alle jene für die Diabeteslipämie angeführten Momente lauten, daß damit das Auskommen nicht zu finden ist. Dietrich¹⁵⁾ möchte für die Lipoidvermehrung im Blute auch die schwere Störung im Kohlehydratstoffwechsel heranziehen; während Klemperer¹⁰⁾ in der diabetischen Lipämie sozusagen eine Mobilisierung der von zugrunde gegangenen Zellen stammenden Lipoide zu erkennen glaubt, die zum Neuaufbau von Zellen verwertet werden sollen.

Literatur.

- 1) **H. F. Müller**, Zentralbl. f. path. Anat. VII, 529.
- 2) **Neumann**, Zentralbl. f. Phys. XXI, 102; Wiener klin. Wochenschr. 1907. S. 851.
- 3) **Raehlmann**, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 29.
- 4) **Neisser** u. **Braeuning**, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907. IV, 747.
- 5) **Bondi** u. **Neumann**, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 20.
- 6) **Bleibtreu**, Pflügers Arch. 1901. LXXXV, 345.
- 7) **Reicher**, Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 1528 (Verein f. inn. Med.)
- 8) **Kussmaul**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1874. XIV, 4.
- 9) **Wilson**, zitiert nach Dietrich, Lubarsch-Ostertag Ergebnisse XIII. Jahrg. II, 285.
- 10) **Klemperer**, Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 2373.
- 11) **Wagner**, zitiert nach B. Fischer.
- 12) **B. Fischer**, Virchow Arch. 1903 CLXXII, 30 u. 218 (ausführl. Literatur).
- 13) **Klemperer** u. **Umbert**, Zeitschr. f. klin. Med. 1907. LXI, 145.
- 14) **Adler**, Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 31.
- 15) **Dietrich**, Lubarsch-Ostertag Ergebnisse XIII. Jahrg. 1909. II, 285.

Kapitel II.

Die Störungen der Blutverteilung

von Felix Marchand in Leipzig.

Einleitung.

Die normale Funktion der Organe setzt ein gewisses Gleichgewicht in der Blutverteilung, also des Zu- und Abflusses des Blutes voraus. Geringe, besonders vorübergehende Schwankungen des Blutgehaltes haben keinen dauernden Nachteil, aber auch größere können, besonders wenn sie allmählich eintreten, ohne Schaden ertragen werden.

Die **Störungen der Blutverteilung** bestehen in einer verminderten oder vermehrten Durchströmung, in einer Verminderung (**Anämie**) oder in einer Vermehrung der Blutmenge (**Hyperämie**) eines Körperteiles, drittens in dem Austritt des Blutes aus den Gefäßen, der **Blutung (Hämorrhagie)**.

Eine beständig gleichbleibende Füllung sämtlicher Gefäße eines Organes ist unmöglich; vorübergehende Veränderungen der Kontraktion der Arterien bedingen Vermehrung oder Verminderung der Blutzufuhr; die Füllung der Kapillargefäße wechselt je nach der Funktion des Teiles, Teile des Kapillarnetzes können aus der Zirkulation ausgeschaltet werden, ebenso können die Venen, entsprechend der großen Zahl ihrer Verbindungen untereinander, zeitweise schwächer oder stärker gefüllt sein.

Pathologisch werden die Schwankungen des Blutgehaltes, wenn sie eine längere Dauer oder einen die normalen Verschiedenheiten übersteigenden Grad erreichen, dessen Grenzen sich nicht immer genau feststellen lassen.

Selbstverständlich hängt der Blutgehalt der einzelnen Teile, abgesehen von der Blutverteilung, auch von der Gesamtblutmenge ab, was sich namentlich bei ihrer Verminderung (Oligämie) bemerklich macht, andererseits ist auch die Vermehrung der Blutmasse und ihrer festen Bestandteile (Polyämie, Plethora polycythaemica) mit einer andauernd gesteigerten Blutüberfüllung der einzelnen Organe verbunden. Von den quantitativen und qualitativen Veränderungen des Gesamtblutes muß hier abgesehen werden.

1. Die Kontraktilität und Innervation der Gefäße.

A. Arterien.

Die Verteilung des Blutes im Körper wird, abgesehen von der treibenden Kraft des Herzens, in erster Linie durch die Funktion der Arterien bedingt, die außer der Elastizität und Dehnbarkeit die Eigenschaft der **Kontrak-**

tilität besitzen. Diese wichtige Funktion wird beständig durch Gefäßnerven reguliert; es ist aber wahrscheinlich, daß auch die Muskelfasern der Wand eine automatische Tätigkeit haben, die sie gewissermaßen als Reaktion gegen den Blutdruck in einem beständigen Tonus erhält. Ganglienzellen sind in der Wand der Arterien als automatische Zentren nicht sicher nachgewiesen (abgesehen von verstreut in der Adventitia vorkommenden [Köl liker-Ebner¹³⁾ S. 641]). Immerhin ist durch den Befund sehr verbreiteter sensibler Fasern in der Gefäßwand (s. u.) wahrscheinlich gemacht, daß Einwirkungen von seiten des Blutes reflektorisch auf motorische Nerven übertragen werden können. Von allergrößter Bedeutung für die Zirkulation ist die Abhängigkeit des Tonus, seine Steigerung und Erschlaffung, die Verengerung und Erweiterung des Arterienrohres von dem äußerst komplizierten System der Vasomotoren, unter denen die Konstriktoren am längsten und genauesten bekannt sind. Sie werden durch das von Ludwig mit seinen Schülern Owsjannikow^{13a)} und Dittmar^{13b)} genau lokalisierte bilaterale Zentrum in der Medulla oblongata und die von Goltz¹⁴⁾ nachgewiesenen Zentren im Rückenmark beherrscht, deren Erregung ebenso wie die Reizung der im Sympathicus und in den peripherischen Nerven verlaufenden Fasern Kontraktion, deren Lähmung oder Zerstörung, ebenso wie die Abtrennung der Fasern von den Zentren Erschlaffung, Erweiterung der Arterien herbeiführt. Andere Gefäßzentra sind außerdem weiter aufwärts im Mittelhirn nachweisbar.

Daß außer den Konstriktoren auch noch besondere Dilatatoren vorhanden seien, wurde zuerst von Schiff vermutet, von Cl. Bernard^{13c)} aus der sehr starken Gefäßerweiterung (Vermehrung des Zu- und Abflusses des Blutes der Submaxillardrüse) durch Reizung der Chorda tympani mit Sicherheit erschlossen und durch Goltz¹⁴⁾ am N. ischiadicus nachgewiesen. Die infolge der Reizung des peripherischen Endes (nach vorausgegangener Durchschneidung) eintretende Erweiterung der Arterien mit starker Blutfülle und Temperaturerhöhung des Gliedes ließ sich nicht durch Lähmung der Konstriktoren allein erklären, da die Erweiterung meist stärker war als die durch Lähmung der Vasomotoren allein hervorbrachte.

Die Frage, ob es besondere Dilatatoren-Zentra gibt, kann noch nicht als entschieden betrachtet werden. Die auf die Reizung des zentralen Endes des Ludwigschen Nervus depressor erfolgende reflektorische Gefäßerweiterung, besonders im Bereiche der Splanchnici, mit allgemeiner Herabsetzung des Blutdruckes kann entweder als eine Hemmungswirkung auf das Vasomotorenzentrum in der Medulla oblongata, oder auch als eine Erregung besonderer Ursprungszellen der Dilatatoren in derselben Gegend erklärt werden. Nach Gley verursacht der N. depressor je nach der Natur der auf ihn einwirkenden Reize bald Hemmung des Vasomotorenzentrums, bald Erregung des Dilatatorenzentrums. Verschiedene sensible und toxische Reize können erregend auf das Dilatatorenzentrum allein einwirken, während andere gleichzeitig beide Zentren erregen, z. B. die Asphyxie (Gley S. 140).

Außer den Zentren im Gehirn und Rückenmark spielen bei der Innervation der Gefäße die Ganglien des sog. vegetativen, im weiteren Sinne sympathischen oder autonomen Systems (nach Langley³⁰⁾) die größte Rolle, deren Funktion und Bedeutung hauptsächlich durch Langley, Bayliss u. a. erforscht ist. Außer den vertebralen Ganglien des Grenzstranges, den prävertebralen und peripherischen Ganglien des Sympathikus gehören dazu die im engeren Sinne autonomen Systeme Langleys, das Mittelhirnsystem (mit Ganglion ciliare), das bulbäre System in Verbindung mit dem 7., 9., 10. Gehirnnerven, und das sakrale System in Verbindung mit dem 1. bis 3. Sakralnerven.

Allgemeines Gesetz ist, daß die von den Zentren ausgehenden markhaltigen Fasern nicht direkt zu ihren Endorganen (Gefäßen) gehen, sondern in den genannten Ganglien unter Bildung feiner Verzweigungen enden, oder auch zuvor durch 1 oder mehrere Ganglien hindurchtreten. Die zentralen (auch reflektorischen) Reize gehen also von den afferenten, praezellulären Fasern Köllikers (präganglionären Fasern Langleys) durch Kontakt auf die Ganglien des autonomen resp. sympathischen Systems über und gelangen von hier aus zu den Endorganen. In dem Ganglion tritt also eine Art Umschaltung ein, wobei nach der ursprünglichen Annahme (Dastre und Morat) eine Umkehrung der Funktion (Hemmungswirkung der Ganglien) eintreten sollte, was jedoch nach Langley nicht der Fall ist. Fast alle vegetativen Organe sind doppelt, sowohl vom Sympathikus als von einem anderen autonomen System innerviert, wobei die Wirkung oft, aber nicht immer, antagonistisch ist (Fröhlich und Loewi^{14a})).

Nach Dastre und Morat²⁹) S. 348) bringt die Reizung eines Nervenstranges die umgekehrte Wirkung hervor, je nachdem sie vor oder hinter dem Durchtritt durch das Ganglion erfolgt: starke Erweiterung der Ohrgefäße nach Reizung des Brustsympathicus unterhalb der ersten Brustganglien, Verengung nach Reizung oberhalb desselben (Gley S. 148). Nach L. R. Müller^{24a}), auf dessen Untersuchungen hier verwiesen sei, äußert sich die Gegensätzlichkeit zwischen dem autonomen System der *Med. oblongata* und des Mittelhirns einerseits und des Halssympathicus andererseits darin, daß das bulbäre System da, wo es Einfluß auf die Gefäße hat, mehr dilatatorisch wirkt, während der Halssympathicus zur Verengung der Gefäße führt (a. a. O. S. 106).

Eine wichtige Funktion der autonomen und sympathischen Ganglien scheint die Vermittlung besonderer Reflexe zu sein (Cl. Bernard), die nach Langley auf periphere Reize im Ganglion stattfinden und durch Kollaterale von hindurchtretenden praezellulären Fasern in die peripherischen Bahnen (also auch zu den Gefäßen) geleitet werden (sog. präzelluläre Axon-Reflexe) Langley³⁹) S. 857, Schultz^{12a}) S. 425).

Goltz, Bernstein¹⁵), Ostroumoff¹⁶), Kendall¹²), Luchsinger¹⁷), Piotrowski⁹³), Hill⁸) und andere fassen die Wirkung der Dilatoren als eine Hemmung des Tonus der Muskulatur auf, die aber nicht zu dauernder Lähmung führt.

Mit anderen Worten, die Vasokonstriktoren steigern die Erregbarkeit der Gefäßmuskeln gegen den Reiz des Blutdruckes, während die Dilatoren sie vermindern. „Nach dieser Hypothese hebt die Durchschneidung der Vasokonstriktoren den tonischen Zustand der gesteigerten Erregbarkeit gegenüber dem Blutdruck (der inneren Spannung) auf, die durch das Vasomotoren-Zentrum aufrecht erhalten wird. Sie zerstört aber nicht ganz diese Erregbarkeit, denn nach einiger Zeit ist der Tonus vollständig wiederhergestellt. Auf der andern Seite erschläft der Einfluß der Vasodilatoren vollständig den Muskel, indem sie seine Erregbarkeit gegenüber der Spannung gänzlich hemmen. Die erregende Ursache des Gefäßtonus ist die Beschaffenheit des Blutes ebenso wie der Druck.“ (Hill⁸) S. 135.)

Konstriktoren und Dilatoren verlaufen meist gemeinschaftlich, können also auch gleichzeitig gereizt werden, dabei werden die Dilatoren schon durch schwächere Reize erregt als die Konstriktoren, deren Wirkung aber bei stärkerer Reizung überwiegt. Jedoch verlieren die Konstriktoren ihre Erregbarkeit schneller als die Dilatoren.

Muskelfasern und Nervenendigungen bilden ein zusammengehöriges System; wenn man also von einer direkten Einwirkung auf die Gefäßwand

spricht, so ist das im allgemeinen nicht so zu verstehen, als handle es sich dabei um eine Einwirkung auf die Muskelfaser allein, sondern auf das „neuromuskuläre System“, doch ist die erstere damit nicht ganz ausgeschlossen.

Die Bedeutung des neuromuskulären Tonus und seiner Schwankungen für die peripherische Blutströmung im Sinne einer Arbeitsleistung der Gefäße ist für die pathologischen Verhältnisse neuerdings besonders von Hasebroek^{63b)} und von Ricker^{18, 18b)} verwertet worden. In ähnlichem Sinne nannte Grützner^{18c)} die Gefäße, insonderheit die Arterien, aber auch die Kapillaren und die Venen „akzessorische Herzen“, welche die Tätigkeit des Herzens unterstützen und die Blutverteilung besorgen, ein Gedanke, der übrigens schon von Goltz⁵⁷⁾ klar ausgesprochen worden ist. (Über die Bedeutung der Kapillaren s. unten.)

Der Nachweis von feinen Nervengeflechten an den Gefäßen ist abgesehen von einigen älteren Angaben (s. Henle^{143a)} S. 511) zuerst mit Sicherheit von Kölliker erbracht, von His, Beale u. a. bestätigt worden. Mit Hilfe der Methoden von Golgi und Ehrlich wurden die motorischen Nervenendigungen von Ramon y Cajal, Retzius, Kölliker u. a. verfolgt. Sie bilden feine Netze markloser Fasern, die an den glatten Muskelfasern der Media enden (Kölliker-Ebner¹³⁾ S. 639). Bremer¹⁹⁾ konnte 1882 das Vorhandensein feiner Nervenfasern, die von den kleinen Arterien auf die Kapillaren übergingen und diese begleiteten, mit Hilfe der Goldmethode beim Frosch nachweisen; Krimke²⁰⁾ führte denselben Nachweis bei kleinen Säugetieren und dem Menschen; feine marklose Fasern begleiten die einzelnen Kapillaren, entweder an einer oder an beiden Seiten, treten miteinander in Verbindung und enden mit kleinen knopfförmigen Terminalkörperchen oder fibrillär gebauten dreieckigen Endplatten. Auch Natus und Ricker fanden solche die Kapillargefäße begleitenden Nervenfasern. Dogiel²¹⁾ konnte mit Hilfe der modifizierten Ehrlichschen Methylenblaumethode sowohl an Arterien wie an Venen perivaskuläre Geflechte in Verbindung mit sympathischen Zellen mit zur Muskelschicht verlaufenden Fasern nachweisen, die unzweifelhaft vasomotorisch waren. Außer diesen Fasern gelang D. die Darstellung anderer, die nach der Art ihrer Endigung als sensibel zu bezeichnen sind, wahrscheinlich anderen Ursprungs als die obigen; sie geben keine Fasern an die Muskelfasern ab; ihr Endapparat besteht aus feinen Geflechten (sensibeln Plättchen) entweder unmittelbar auf der Muscularis oder in anderen Schichten. Wahrscheinlich sind alle sensible Fasern, die in der Wand enden, markhaltig und gehen inner- und außerhalb der Stämmchen in marklose Fasern über. Schemetkin²²⁾ fand ferner auch in der Adventitia und Intima der Lungenarterie und der Aorta eine große Zahl von sensiblen Plättchen, so daß dieselben wahrscheinlich allgemein verbreitet sind.

Durch neuere Untersuchungen ist das Verhalten der Gefäßnerven wesentlich gefördert und ihre allgemeine Verbreitung und Bedeutung immer mehr erkannt worden.

Lapinsky²³⁾ wies motorische und sensible Netze an der Hundepfote nach, konnte sich aber von der Anwesenheit von Gangliennetzen (Bethe²⁴⁾) nicht überzeugen; die Mehrzahl der Fasern stammt vom Ischiadicus. F. B. Hofmann²⁵⁾ und Eugling²⁶⁾ führten den wichtigen Nachweis, daß die Nervengeflechte, die sowohl an Arterien als Venen sich finden, nach Durchschneidung der Gefäßnerven degenerieren und bis auf geringe Reste oder ganz verschwinden. Gleichzeitig mit dieser Degeneration hörte die Möglichkeit auf, durch lokale Reizung eine Kontraktion der Arterie hervorzurufen, während der peripherische Tonus wiederkehrte.

Latschenberger und Deahna²⁷⁾ kamen schon (1876) zu dem Resultat, „daß in den Nerven ununterbrochen den Blutdruck beeinflussende regulierende Erregungen verlaufen“. Und mit Recht sagt Romberg (1904)²⁸⁾: „Immer individueller gestaltet sich der Kreislauf der einzelnen Gefäßprovinzen. Mit wachsender Bewunderung erkennen wir komplizierte, fein abgestufte Regulationsmechanismen in vorher nicht geahnter Zahl und von mannigfacher Wirkung.“

In bezug auf die Einzelheiten verweise ich auf die zusammenfassenden Darstellungen von Tigerstedt⁶⁾, Asher^{29a)}, Langley³⁰⁾, Bayliss³¹⁾, Hill⁸⁾, F. B. Hofmann¹¹⁾, P. Schultz^{12a)} sowie auf den Abschnitt Pharmakologie des Kreislaufes bei H. Meyer und Gottlieb^{31a)}.

Die Zirkulation im Gehirn.

Die besonderen **Zirkulationsverhältnisse des Gehirns** erfordern hier noch einige Bemerkungen.

Trotz der älteren positiven Versuchsergebnisse von Nothnagel³²⁾ u. a. (Erweiterung der Gefäße der Pia mater nach Sympathicus-Durchschneidung) hat man lange Zeit den Gehirnarterien Vasomotoren überhaupt abgesprochen (Roy u. Sherrington³³⁾, Hill^{34, 34a)}) und ihnen dadurch gegenüber den übrigen Körperarterien eine besondere Stellung eingeräumt, indem ihre Verengung (ebenso wie die Erweiterung) lediglich abhängig von der Blutfülle in anderen Gefäßgebieten, besonders im Bereiche des Splanchnicus sein sollte. Daß die kollaterale Anämie des Gehirns bei Blutanhäufung in den Bauchorganen eine große Rolle spielt, ist bekannt. Hürthle^{35a)} fand bei der Registrierung der Druckschwankungen in Circulus arteriosus keine Veränderung nach Durchschneidung des Halssympathicus, aber Verengung nach Reizung des zentralen Stumpfes, ferner Erweiterung der intrakraniellen Gefäße durch Chloroform und Amylnitrit. Wiechowski^{36a, b)} bewies dasselbe für die Analgetica. Jensen^{35b)} bestätigte die Ergebnisse Hürthles gegenüber den widersprechenden Angaben anderer. Biedl u. Reiner³⁶⁾ konnten experimentell nachweisen, daß Nebennieren-Extrakt, lokal den Gehirngefäßen zugeführt, tatsächlich Erblassen, Volumsabnahme des Gehirns, verbunden mit Druckerhöhung in Circulus arteriosus, Verkleinerung der Ausflußmenge des venösen Blutes, Verminderung des Druckes der zerebrospinalen Flüssigkeit unabhängig vom Aortendruck verursachte. Wenn auch bisher das Vorhandensein von Gefäßnerven an den Arterien in der Gehirnsubstanz nicht nachgewiesen ist, ist dies doch an den Gefäßen der Pia mater gelungen (Ebner¹³⁾ S. 641, Obersteiner³⁷⁾). Die Resultate von Rohnstein³⁸⁾ werden von diesem selbst nicht für sicher erklärt.

Bei den Tierversuchen über das Verhalten der Zirkulation im Gehirn kommt sehr wesentlich die große Verschiedenheit zwischen den Verhältnissen beim Menschen und den Säugetieren in Betracht, die oft außer Acht gelassen wird. Während bei letzteren das Gehirn die Schädelhöhle fast vollständig ausfüllt, so daß das innere Relief derselben sehr genau der Oberfläche des ersten entspricht, hat das menschliche Gehirn ungleich größeren Spielraum im Schädel, den es (besonders im späteren Leben) bei weitem nicht ausfüllt. Die den hervortretenden Windungen entsprechenden Eindrücke des Knochens sind gewöhnlich nur an der Basis stärker ausgeprägt, an der Konvexität fast gar nicht, da die weichen Hirnhäute mit der Zerebrospinalflüssigkeit die Niveauverschiedenheiten ausgleichen. Bekanntlich können bei atrophischen Gehirnen sehr große Mengen von Zerebrospinalflüssigkeit den freien Raum ausfüllen (Ödem der Pia mater); große Subarachnoidealkäume sind ferner an der Gehirnbasis vorhanden; das Gehirn selbst kann durch größere oder geringere Blutfülle, Durchtränkung mit Flüssigkeit sein Volumen (dementsprechend Gewicht) beim Erwachsenen und älteren Kindern um mindestens 200 ccm ändern. Dem gegenüber spielt die größere oder geringere Ausdehnung der größeren Arterien, auf die z. B. Geigel³⁹⁾ so großes Gewicht legt, räumlich eine verschwindende Rolle, während die starke Füllung der Venen der Pia mater und der Gehirnsubstanz schon sehr wesentlich in Betracht kommt. Man vergleiche ein äußerst anämisches Gehirn, z. B. bei perniziöser Anämie, mit einem äußerst blutreichen Gehirn bei Stauung oder bei manchen Fällen von Meningitis, wo überdies noch eine große Menge Flüssigkeit in den Ventrikeln angesammelt und die Substanz ödematös durchtränkt ist. So große akute Veränderungen im Schädelinhalt sind bei Tieren gar nicht möglich, wenn auch erhebliche Schwankungen der Blutfülle hier direkt beobachtet werden können. Es hängt das offenbar mit der ganz anders ausgebildeten Funktion des Gehirns beim Menschen zusammen, die ihrerseits wieder ganz

andere normale und noch mehr pathologische Schwankungen der Gefäßweite und des Blutgehaltes zur Folge hat. (Man denke an die zuweilen ganz enorme Erweiterung der großen Arterien an der Basis bei Atherosklerose.) Nur mangelhafte Berücksichtigung dieser Verhältnisse konnte zu der Behauptung führen, daß der Gesamteinhalt der Blutgefäße im Schädel im wesentlichen derselbe bleibt, eine Behauptung, die durch Al. Monro und Kellie 1783 zuerst ausgesprochen und von Abercrombie⁴²⁾ verteidigt, aber bereits 1846 von Burrows⁴³⁾ und sodann von Donders⁴⁴⁾, Kußmaul⁴⁵⁾, Virchow⁴⁾ (S. 112) widerlegt, aber dennoch neuerdings von Bayliss³¹⁾ (S. 339) als „unzweifelhaft richtig“ bezeichnet wurde, ferner, daß die Überfüllung der Arterien durch Vermehrung des intrazerebralen Druckes auf Venen und Kapillaren Hirnanämie erzeugen könne (Althann⁴⁶⁾), daß plötzliche Verengung einer Arterie durch Verschluß (Embolie) gewissermaßen durch negativen Druck ansaugend (erweiternd) auf die Wand der übrigen Arterien wirkt, so daß darin das Blut sogar bis zum Stillstand in den Kapillaren zurückgehalten werden soll! (Geigel³⁹⁾); die letzte Erscheinung würde sich ganz anders erklären, vgl. Marchand⁴⁷⁾. Ich verweise hier besonders auf die Kritik von Lewy⁴⁸⁾.

Die Lehre, daß die Gehirnsubstanz als solche inkompressibel ist, gilt selbstverständlich nicht für die Substanz mit Einschluß der Blut- und Lymphräume, deren Inhalt verdrängt werden kann. Das gilt nicht bloß für den Inhalt der größeren Lymphräume. Es ist bekannt, daß die Hirnsubstanz durch seröse Durchtränkung und Blutergüsse in kurzer Zeit an Umfang enorm zunehmen kann, noch dazu bei gleichzeitiger starker Füllung der Gefäße. Ein Bluterguß bis zu 80 g Gewicht, sowohl bei blutiger Apoplexie als bei Schädeltrauma, ist keine Seltenheit; trotz der sehr starken Ausdehnung des Gehirns werden dabei die Gefäße, besonders die Sinus der Dura und die Venen, aber auch die Arterien stark gefüllt gefunden. Theoretische Erörterungen über die Zirkulationsstörungen ohne Berücksichtigung dieser pathologisch-anatomischen Verhältnisse lassen sich nur teilweise auf die menschliche Pathologie anwenden.

L. Hill³⁵⁾ ist durchaus im Unrecht, wenn er in seinem bekanntem Werk über die Gehirnzirkulation die Abbildungen von Key und Retzius von den großen subarachnoidealen Lymphräumen für irrtümlich erklärt, da beim lebenden Tier der Hauptinhalt der Schädelhöhle außer dem Gehirn nur Blut und nicht Zerebrospinalflüssigkeit sei, die nur eben die Oberfläche anfeuchte (l. c. S. 24). Beim menschlichen Gehirn ist das wesentlich anders.

Hill unterschätzt mit Unrecht die Verwertung des anatomischen Befundes nach dem Tode für die Beurteilung des Blutgehaltes im Leben. Es ist kaum anzunehmen, daß der Blutgehalt, der (mit den nötigen Kautelen) an der Leiche festgestellt wird, wesentlich von dem Zustand kurz vor dem Tode abweicht. Auch sind die Schlüsse, die Hill auf das Verhalten des Hirndruckes bei Geschwülsten usw. zieht, durchaus unrichtig. Wenn Hill z. B. sagt (S. 196), daß der Raum für das Wachstum einer Geschwulst nur durch die kompensatorische Auspressung des Blutes aus den Gefäßen oder durch Atrophie des Gewebes entstehen könne, so ist das ganz im Widerspruch mit dem anatomischen Befund nach einer (durch Messung im Leben) nachgewiesenen starken intrakraniellen Drucksteigerung, wobei die sämtlichen Gefäße (besonders die Venen) oft noch stark mit Blut gefüllt sind und die Gehirnsubstanz in weiter Umgebung der Geschwulst noch dazu eine enorme Schwellung durch seröse Durchtränkung zeigt, während die Furchen verstrichen sind, und das Gehirn überall dem Knochen angepreßt ist. Die Folgen der allgemeinen, schon längere Zeit bestehenden Schwellung des Gehirns sind deutlich genug an der starken Knochenusur an der Innenfläche des Schädels erkennbar.

Allgemeine ödematöse Schwellung des Gehirns bei gleichzeitiger sehr starker allgemeiner Blutfülle besonders des Markes, die in kurzer Zeit (z. B. beim Tode durch Verbrennung) entsteht, ist besonders bei Kindern nicht selten.

Wenn zweifellos feststeht, daß durch den wechselnden Blut- und Lymphgehalt das Volumen und Gewicht des Gehirns in weiten Grenzen, sogar in kurzer Zeit, schwanken kann (s. Marchand^{49a)}, Handmann^{49b)}), so ist eine andere Frage, ob das auch für den gesamten Schädelinhalt Gültigkeit hat. Diese Frage muß m. E. verneint werden, und damit verlieren auch die aus Gewichts differenzen des Kopfes abgeleiteten Schlüsse auf den Blutgehalt des Gehirns (Mosso⁴⁹⁾, O. Müller⁵⁰⁾) erheblich an Wert. Selbstverständlich

bezieht sich aber die Unveränderlichkeit des Gesamthalts nur auf die Schädelhöhle allein, denn der Raum in der Dura mater spinalis ist infolge der nachgiebigeren Umgebung weit veränderlicher; bekanntlich wird hauptsächlich durch die Verbindung der subarachnoidealen Räume des Gehirns und Rückenmarks ein Ventil für den Schädelinhalt hergestellt. Sehr lehrreich ist, daß auch nach vollständiger Absperrung dieser Verbindung durch Herabdrängung des Kleinhirns (Geschwulstbildung) und maximale Ausdehnung des Gehirns durch Flüssigkeitserguß in den Ventrikeln dennoch die venösen Gefäße des Gehirns und seiner Häute infolge Kompression der Sinus prall gefüllt bleiben können.

Otfried Müller⁹⁹⁾ bestimmte durch Partialwägungen das Gewicht des Kopfes unter dem Einfluß von peripherischen thermischen Reizen und schloß aus der Gewichtszunahme bei Anwendung von Kältereizen auf eine Vermehrung, aus der Gewichtsabnahme bei Wärmereizen auf eine Verminderung des Blutgehaltes des Gehirns. Umgekehrt erzeugen die Kältereize eine Verminderung des Blutgehaltes der äußeren Teile, die Wärmereize dagegen eine Vermehrung. Da aber der Gesamthalt und annähernd auch das Gesamtgewicht des Inhaltes (abgesehen von der geringen Differenz des spezifischen Gewichtes von Blut und Zerebrospinalflüssigkeit) dasselbe bleiben muß, so können auch Gewichtsdifferenzen des Kopfes (auch bei gleichzeitiger plethysmographischer Messung der äußeren Teile) nicht auf größere oder geringere arterielle Blutzufuhr zum Gehirn bezogen werden. Gewichts-differenzen von 150 g und mehr (die am Gehirn wohl vorkommen können) sind für den Gesamthalt der Schädelhöhle (solange diese nicht selbst erweitert ist) ganz undenkbar. Vermehrungen des Gewichtes des Kopfes können also nur durch stärkeren Blutgehalt des ganzen Kopfes erklärt werden, was O. Müller teilweise auch berücksichtigt; Schlüsse auf die Wirkung von Vasomotoren auf die Hirngefäße wurden sich daraus aber nicht ergeben*).

In einer späteren Arbeit hat O. Müller mit Siebeck das Vorhandensein von Vasomotoren der Hirngefäße durch die Volumzunahme des Gehirns nach doppelseitiger Durchschneidung des Vagosympathicus beim Hunde, des Sympathicus beim Kaninchen, andererseits durch die Volumsabnahme nach Reizung des zentralen Nervenstumpfes, sowie durch den Nachweis der Vermehrung resp. Verminderung der aus dem Gehirn abfließenden Menge venösen Blutes zu beweisen gesucht. Indem in bezug auf Einzelheiten auf diese Arbeit verwiesen werden muß, sei hervorgehoben, daß Ernst Weber¹⁰⁰⁾ auf Grund sehr eingehender Untersuchungen der Gehirnzirkulation zu erheblich abweichenden und wichtigen Resultaten gelangt ist. Weber konnte nachweisen, daß im Hals-Sympathicus Fasern verlaufen, deren Reizung eine Verengung, und solche, deren Reizung eine Erweiterung der Hirngefäße herbeiführt, die ersteren echte sympathische Nerventassern, die letzteren sensible Fasern, die reflektorisch Erweiterung der Hirngefäße bewirken, jedoch nicht durch Vermittlung des Vasomotorenzentrums der Medulla oblong. Besonders wichtig ist, daß die Hirngefäße allein von allen anderen Blutgefäßen der Wirkung der Depressorreizung auf das Vasomotorenzentrum und überhaupt diesem Zentrum nicht unterworfen sind, daß aber ein besonderes hirnwärts von dem allgemeinen Vasomotorenzentrum gelegenes Zentrum für die Hirngefäße existieren muß, das die reflektorische Erweiterung der Hirngefäße bei Reizung des Hals-sympathicus und der sensiblen Fasern des Halsmarks vermittelt (a. a. O. S. 293). Die Existenz dieses Zentrums geht auch aus anderen Versuchen (nach Zerstörung des Zentrums in der Medulla) hervor; besonders auch aus dem von den andern Körpergefäßen verschiedenen Verhalten der Hirngefäße gegenüber gewissen Giften (siehe auch Wiewowski^{100b)} S. 427).

*) Bei dieser Gelegenheit sei darauf hingewiesen, daß die Markhöhle eines jeden Knochens sich in ähnlichen, ja sogar noch viel ungünstigeren Verhältnissen befindet, da hier ein größeres Ventil zum Ausgleich plötzlicher Schwankungen fehlt, und dennoch ist an dem wechselnden Blutgehalt des Knochenmarks in pathologischen Zuständen wohl nicht zu zweifeln. Auch hier muß die lymphatische Flüssigkeit den verschiedenen Blutgehalt ausgleichen (siehe auch Lewy¹⁰¹⁾ S. 158).

In bezug auf die Zirkulation im Gehirn muß im übrigen auf die zahlreichen Spezialwerke verwiesen werden, besonders auch auf die zusammenfassenden Darstellungen von Kocher⁵²⁾, Berger⁵³⁾ u. a.

Die Arterien können an der Leiche ihren Umfang sehr beträchtlich verringern durch Kontraktion, was vielfach verkannt wird, indem solche Arterien für abnorm klein, mangelhaft entwickelt gehalten werden. Daher die bekannte Erscheinung der gefalteten *Elastica interna*. Sie werden aber weiter, wenn die Wand erschlafft oder das Lumen durch Injektion ausgedehnt wird, eine Beobachtung, die man nicht selten bei Sektionen kurze Zeit nach dem Tode machen kann. Das gilt sowohl von der Aorta, als — in noch höherem Maße — von den Arterien des muskulösen Typus, so auch von den Gehirnarterien. Eine *Arteria basilaris* kann beim Erwachsenen durch Kontraktion in einen kaum 2 mm breiten fast lumenlosen Strang verwandelt sein, sich aber dann nach Erschlaffung der Wand abflachen und auf das Doppelte verbreitern. Diese eine Tatsache beweist, auf wie unsicherer Grundlage die Annahme von der relativen Unveränderlichkeit einer Arterienstrecke bei experimentellen Versuchen über die Hirnzirkulation beruht. Die Gehirnarterien sind ebensowenig wie die anderer Körperteile einem nur mechanisch veränderlichen oder gar unveränderlichen Röhrensystem gleich zu stellen.

B. Kapillaren und Venen.

Eine wichtige Frage ist die, ob auch die Kapillaren eigene Kontraktilität besitzen, die man ihnen früher vollständig abgesprochen hatte. Stricker⁵⁴⁾ hat ihnen diese Eigenschaft zuerst nach Beobachtungen an der Nickhaut des Frosches zugeschrieben. Cohnheim hatte sie bestritten, Golubew⁵⁵⁾, Tarchanoff⁵⁶⁾, Biedl insofern anerkannt, als sie eine Verdickung der Wand in der Gegend der Kerne infolge der elektrischen Reizung beobachteten. Auch Roy und Brown⁵⁸⁾ bestätigen dies. Stricker selbst (l. c. S. 307, 675) betrachtete diesen Vorgang als verschieden von einer eigentlichen Kontraktion, ebenso Klemensiewicz^{56a)} S. 158. Steinach und Kahn⁵⁹⁾ gelang es indes, an den Kapillaren der Nickhaut durch elektrische Reizung echte Kontraktion mit Verengerung des Lumen, Faltung der Wand nachzuweisen und die gleiche Veränderung auch an den Kapillaren des Omentum bei jungen Katzen zu beobachten. (Ed. u. E. H. Weber^{90b)}) hatten die Zusammenziehung der Kapillaren des Froschmesenteriums unter dem Einfluß elektrischer Reizung ausdrücklich bestritten.) Es gelang sogar, die Kontraktionen der Nickhautkapillaren beim Frosch durch Reizung des isolierten Grenzstranges des Sympathicus zu erhalten und sie nach der Reizung sich wieder erweitern zu sehen. Sie nahmen daher an, daß diese Eigenschaft der Kapillaren sie in hohem Grade geeignet macht, bei der Regulierung der Blutzufuhr wesentlich mitzuwirken. Die Verengerung des Lumen unter Faltenbildung der Wand deutet aber darauf hin, daß nicht die eigentlichen Wandelemente, die Endothelzellen sich kontrahieren, sondern daß die Verengerung durch Gebilde bedingt wird, die die Kapillaren ringförmig umgeben nach Art der Muskelfasern der Arterien. Darauf deutet auch die Ungleichmäßigkeit der Kontraktion. Von besonderer Wichtigkeit zur Erklärung dieser Erscheinung ist der Nachweis von eigentümlichen verästelten, die Kapillarwand von außen umspinnenden Zellen, die verschiedentlich beobachtet und als bindegewebige Zellen betrachtet, von Rouget⁶⁰⁾ aber zuerst 1873 als verästelte Muskelzellen aufgefaßt worden sind. Besonders

charakteristisch fand R. diese Gebilde an den Kapillaren der Membrana hyaloidea des Frosches, von der sie Eberth⁶¹⁾ schon im J. 1871 als verästelte Adventitial-Zellen beschrieb und abbildete (l. c. S. 205). S. Mayer⁶²⁾ konnte dieselben verästelten Zellen auch an anderen Kapillaren, denen des Netzes, der Harnblase nachweisen und ist der Ansicht, daß die Kapillaren ganz allgemein muskularisiert und dementsprechend auch mit Nervenendigungen versehen seien. Die „Mehrzahl der Autoren betrachtet diese Zellen aber als Bindegewebelemente“ (Ebner¹³⁾ III. S. 669). Sicher ist, daß schon die durch Sprossung auswachsenden Kapillaren des Omentums bei Säugetieren und Mensch von schmalen spindelförmigen Zellen begleitet werden, die ganz die Beschaffenheit von Bindegewebszellen haben, Marchand^{61a)}).

Wenn also an gewissen Teilen besondere kontraktile Elemente an der Kapillarwand nachweisbar sind, so ist damit noch keineswegs eine allgemeine Eigenschaft derselben festgestellt.

Theoretisch wäre es wohl verständlich, daß die Kapillargefäße als protoplasmatische Gebilde unter dem Einfluß nervöser Reize (s. oben) ebenso wie andere mit Nervenendigungen versehene Zellen (Pigmentzellen) ihre Form verändern, sich verengern und erweitern könnten. Es würde ihnen dadurch eine ganz andere Bedeutung zukommen als die ihnen vielfach noch zugeschriebene, lediglich als Verbindungsbahnen zwischen Arterien und Venen zu dienen, deren größere oder geringere Weite und Blutfülle nur von dem Verhalten der zu- und abführenden Gefäße abhinge. Jedenfalls wäre es verfehlt, die Zirkulationsverhältnisse in diesen wie in allen anderen Gefäßen lediglich nach einfachen mathematischen Formeln abzuleiten.

Bier⁶⁴⁾ hat den Kapillargefäßen entgegen der herkömmlichen Anschauung eine besondere aktive Beteiligung an der Regulierung der Zirkulation zugeschrieben, die Fähigkeit, sich dem arteriellen Blut zu öffnen, sich dagegen dem venösen Blut gegenüber zu verschließen. Mit anderen Worten, die Kapillaren sollen das erstere gewissermaßen anlocken und dadurch dem Gewebe mehr sauerstoffreiches Blut zuführen. Diese Eigenschaft soll sogar verschiedenen Geweben und Organen in verschiedenem Maße eigen sein; wenn Bier auch den ursprünglich hierfür von ihm gebrauchten etwas bedenklichen Ausdruck „Blutgefühl“ des Gewebes später hat fallen lassen, so ist doch auch die Annahme einer solchen aktiv anlockenden Fähigkeit der Kapillaren schwer mit unseren Vorstellungen von der Zirkulationsregulierung zu vereinigen. Wohl kann man sich eine Art von ansaugender Wirkung durch Erschlaffung der Wand denken, doch würde diese wiederum sehr wesentlich von dem Turgor des umgebenden Gewebes abhängig sein. Bei mangelnder Füllung der Gefäße pflegt ein Diffusionsstrom vom letzteren aus einzutreten. — Die Annahme Biers entspricht der alten schon von Haller^{62b)} zurückgewiesenen, dann von Bichat⁶³⁾ u. a. wieder aufgenommenen und von Poiseuille^{64b)} als ganz unhaltbar erkannten Anschauung von der Ansaugung (Aspiration) des Blutes durch die Kapillargefäße, während andererseits Vierordt^{162a)}, eine auf physikalisch-chemischen Gründen beruhende „Attraktion“ des Blutes durch die Organe als Regulator des Kapillarkreislaufs betrachtete (vgl. auch Roux und Oppel¹⁶⁸⁾). Hasebroek^{64b)} schließt sich der Ansicht von Bier an.

Auch Natus und Ricker schreiben neuerdings auf Grund ihrer mikroskopischen Beobachtungen der Zirkulationsveränderungen am Pankreas des lebenden Kaninchens den Kapillargefäßen eine eigene Tätigkeit bei der Bewegung des Blutes zu, die ebenso wie die der Arterien und Venen unter dem Einfluß der Konstriktoren und Dilatatoren stehen soll. Nach dieser Anschauung sind die Kapillaren einer aktiven Verengung und Erweiterung fähig; jedem der drei Abschnitte des Gefäßapparates kommt eine eigene Reaktionsart zu, wenn auch im allgemeinen Arterien und Kapillaren gleichartig reagieren. Ebenso wie die Verengung ist auch die Erweiterung der Strombahn ein neuromuskulärer und „neurokapillärer“ Vorgang; die Erweiterung nicht identisch mit Lähmung oder Erschlaffung, wenn auch eine solche nach Aufhebung der

Nervenerregbarkeit eintreten kann. Nach Ricker und Natus liegt in der gesamten Blutbahnwand eine Kraftquelle für die Zirkulation, in der Muskulatur der Arterien und Venen sowohl als in den Kapillaren (a. a. O. S. 80). Hört die Tätigkeit der Gefäßwand auf, so tritt Stillstand des Blutes ein. Die Verengerung der Kapillaren charakterisiert sich durch keine besonderen Kennzeichen (weder durch Fältelung, wie in dem besonderen Fall von Steinach und Kahn⁵⁹), noch durch die erwähnte Verdickung der Kerne; sie sind entweder ganz verschlossen, oder lassen noch Plasma durch, oder einzelne deformierte Blutkörperchen. Die Kapillaren können früher als die kleinen Arterien das Maximum der Verengerung erreichen (also unabhängig von der Füllung); an das Stadium des Verschlusses kann sich allmählich maximale Erweiterung anschließen, während die Arterien in verschiedenen Abschnitten noch in sehr verschiedenem Grade verengt sind. Diese Angaben bedürfen noch der Nachprüfung.

Einer aktiven Beteiligung der Venen bei der Regulierung der Zirkulation ist im allgemeinen in der Pathologie bisher vielleicht zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt, obwohl die Venen durch ihre Muskulatur und die darin nachgewiesenen Nervenendigungen befähigt sind, ihre Weite erheblich zu ändern, anstatt sich bloß als dünnwandige Schläuche passiv den Anforderungen des ihnen zugeführten Blutstromes anzupassen. Bekanntlich ist der Bau der Venen großen Verschiedenheiten unterworfen; die stark ausgebildete Längsmuskulatur der großen Venenstämme (v. cava) vermag der Verlängerung einen erheblichen Widerstand entgegenzusetzen. Die oft sehr starke Muskulatur der Hautvenen kann durch Kontraktion das Lumen sehr stark verengern, was auf die Entwicklung einer Stauung in dem Kapillarsystem von großem Einfluß sein würde (vgl. Natus S. 65).

Unter dem Einfluß einer anhaltenden Drucksteigerung in den großen Venen (v. cava inf. bei Herzfehlern; v. portae bei Lebercirrhose) kann sich eine sehr beträchtliche Verdickung der Wand durch Hypertrophie der Muskulatur entwickeln, durch deren Kontraktion man zuweilen noch nach dem Tode (an sehr frischen Leichen) infolge der Abkühlung und Entleerung eine feine Fältelung der Intima in der Querrichtung, als Ausdruck der Verkürzung der Längsmuskulatur (v. cava), sowie einer Längsfaltung mit Verengerung des Lumens durch Zusammenziehung der Ringmuskulatur (v. portae) entstehen sehen kann.

Bereits Goltz⁵⁷) hat das Vorhandensein eines vom zentralen Nervensystem abhängigen Tonus in den Venen nachgewiesen. Thompson und Bancroft erhielten Verengerung der Venen der unteren Extremitäten durch Reizung des Ischiadicus; Mall, Bayliss und Starling u. a. zeigten die Abhängigkeit der Pfortader von dem N. splanchnicus, durch dessen Reizung das Lumen der V. portae fast bis zum Verschwinden gebracht wurde. Sie konnten auch den Ursprung der gefäßerregenden Fasern vom 3—9ten Dorsalnerven nachweisen (Gley S. 25).

Gley macht auf die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen der Innervation der Arterien und der Venen in einem Gefäßgebiet aufmerksam in dem Sinne, daß die letzteren erschlaffen, wenn der Druck in den ersteren steigt. Dies würde jedoch nicht recht mit dem Verhalten der Venen bei arteriellem Verschluß übereinstimmen (s. unten).

Um besondere funktionelle Wirkungen zu erzielen, kann die Innervation der Venenwand ungewöhnliche Ausbildung erfahren, wie bei der durch Wharton Jones^{63a}) entdeckten rhythmischen Kontraktion der Venen der Fledermausflughaut.

2. Die physikalischen Eigenschaften der Gefäße.

Im Verein mit der Kontraktilität sind von größter Bedeutung für die Blutverteilung die Dehnbarkeit, die Elastizität und die Kohäsion (Festigkeit) der Gefäße, in erster Linie der Arterien.

Die normalen jugendlichen Arterien sind in hohem Maße dehnbar, d. h. sie setzen einer Gestaltveränderung (Verlängerung, Erweiterung) einen geringen Widerstand entgegen; sie sind aber auch sehr elastisch, d. h. sie haben die Fähigkeit, nach dem Aufhören der dehnenden Einwirkung die ursprüngliche Gestalt (Länge, Weite) wieder anzunehmen, solange die Dehnung ein gewisses Maß (Elastizitätsgrenze) nicht überschritten hatte. Die Arterien besitzen also im physikalischen Sinne eine geringe, aber sehr vollkommene Elastizität, eine große elastische Dehnbarkeit.

Diese Eigenschaft ist durch den histologischen Bau der Gefäßwand bedingt, und zwar nehmen alle einzelnen Bestandteile derselben, Bindegewebe, Muskulatur und elastisches Gewebe daran teil, aber in verschiedenem Maße. Die Elastizität ist hauptsächlich, aber nicht allein, den elastischen Elementen eigen, während das fibrilläre Bindegewebe zwar dehnbar, aber wenig elastisch ist. Dagegen ist die Kohäsion (Zähigkeit, Widerstand gegen Zerreißung) des fibrillären Bindegewebes am stärksten*), während sowohl die elastischen als die muskulösen Elemente leichter zerreißen. Entsprechend ihrem Bau sind die Arterien vom elastischen Typus (Aorta und ihre Hauptäste), deren Media eine sehr große Anzahl elastischer Lamellen besitzt, in höherem Maße dehnbar und elastisch als die Arterien des muskulösen Typus, bei denen die Kontraktilität überwiegt. Der Grad der Dehnbarkeit und Elastizität hängt aber auch wesentlich von dieser Funktion ab und ist daher gerade in den Arterien des muskulösen Typus sehr wechselnd je nach der Kontraktion, also auch der Innervation. Denn die Arterie ist bei erschlaffter, gelähmter Muskulatur in höherem Maße dehnbar, viel weniger bei kontrahierter Muskulatur, hier aber desto stärker elastisch, d. h. sie setzt der Erweiterung durch die Blutwelle einen größeren Widerstand entgegen (erhöhte Spannung, Härte des Pulses). Da der Blutdruck bei im übrigen gleichbleibenden Bedingungen (Kraft und Schlagfolge der Ventrikelkontraktion, Blutmenge, Reibung) wesentlich abhängt von dem elastischen Widerstand, den die Arterienwand der Ausdehnung entgegensetzt, so ist die Folge der erhöhten Elastizität (Spannung) der Arterien eine Steigerung des gesamten Blutdruckes. Dies gilt jedoch nicht in gleichem Maße von der Strömung in starren Röhren, was oft irrtümlich angenommen wird. Der Druck sinkt hier allmählich ab bis zum Ausfluß nach dem bekannten Schema (s. Tigerstedt, *Physiol.* I, 257), und er sinkt natürlich sehr viel stärker in nachgiebigen schlaffen Röhren, die den gelähmten Arterien entsprechen würden. Erst die starke Spannung der sich kontrahierenden Arterien bedingt den höheren Druck, der fast der gleiche bleibt wie in der Aorta.

Von besonderer Bedeutung ist die elastische Dehnbarkeit der Aorta selbst, die durch die vom Herzen aus einströmende Blutwelle zwar stark ausgedehnt wird, aber durch ihre Elastizität den Blutdruck auf annähernd gleicher Höhe erhält und dadurch die Gleichmäßigkeit der Strömung vermittelt. Dasselbe gilt für den kleinen Kreislauf von der A. pulmonalis.

Aus diesem Grunde hat man den Veränderungen der Dehnbarkeit und Elastizität der Aorta besondere Aufmerksamkeit geschenkt, die schon durch die hier besonders auffälligen Verschiedenheiten des Gefäßes je nach dem Lebensalter bedingt ist (S. Schiele-Wiegandt⁶⁴⁾, Suter^{64e)}). Im jugend-

*) Der abweichenden Angabe von Triepel^{64c)} kann ich nicht zustimmen nach dem Verhalten der Adventitia der Arterien bei Umschnürungen, Zerrungen, Zerreißungen usw.

lichen Alter (d. h. etwa bis zum 3. oder 4. Dezennium) ist die Aorta an der Leiche verhältnismäßig eng und dünnwandig, aber sehr dehnbar und elastisch, ein Zustand, der lange Zeit irrtümlich als pathologisch, als Teilerscheinung eines konstitutionellen Schwächezustandes (der Chlorose nach Virchow^{64f}), oder als Ausdruck einer mangelhaften Widerstandsfähigkeit gegen Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Typhus nach F. W. Beneke^{64g}) betrachtet wurde. Im späteren Alter nimmt die Weite, aber auch die Wanddicke allmählich zu, während die Dehnbarkeit und Elastizität abnimmt (die größere, damit verbundene Starrheit, Rigidität, ist nicht mit größerer Elastizität zu verwechseln), die Veränderung ist wesentlich durch eine stärkere Bindegewebsverdickung der Intima bedingt, die sich zur pathologischen Sklerose mit den dieselbe begleitenden degenerativen Zuständen steigert.

In dieser Hinsicht verhalten sich die übrigen Arterien ähnlich der Aorta, die Starrheit wird sogar an den Extremitätenarterien durch die Verkalkung der Media besonders groß.

Suter^{64e}) fand als Durchschnittsmaß der Aorta ascendens aus sehr zahlreichen Messungen bei Individuen von 16—20 Jahren 5,65 cm Umfang, bei 61—70jährigen 7,74 cm. Diese Differenz der Leichenaorta gleicht sich aber aus, wenn man die Dehnung durch den Blutdruck berücksichtigt, die nach S. bei einem Druck von 171 mm Hg einer Belastung von 223 g pro 1 qcm gleichkommen würde. Daraus läßt sich ein durchschnittlicher Umfang der Aorta bei Frauen von 21—90 Jahren von 10,0 cm (entsprechend 6,69 an der Leiche), bei Männern von 11,35 bzw. 7,47 berechnen, mit anderen Worten, die Weite der Aorta würde unter dem Blutdruck ziemlich die gleiche sein, nur mit dem Unterschied, daß sie bei jüngeren Individuen durch die Dehnbarkeit erreicht wird, bei älteren dagegen dauernd und wenig veränderlich ist.

Israel^{64h}) untersuchte die Ausdehnung von 5 cm langen und 5 mm breiten Streifen aus verschiedenen Teilen der Aorta und fand bei Belastungen von 25, 50 und 75 g die größte Verlängerung an der Aorta eines jungen Mädchens um 3,75 cm, die geringste an der Aorta eines 49jährigen Nephritikers um nur 0,66 cm. Das Gesamtmittelmaß betrug bei der Dehnung bei relativ normalen Männern 6,95, bei „chlorotischen“ Individuen 7,4 cm.

Ähnliche Ergebnisse erhielt Polobetnow⁶⁴ⁱ) bei der Belastung von 7 cm langen Stücken der Art. femoralis eines 54jährigen Mannes mit Arteriosklerose und einer 20jährigen Phthisica. Im ersten Falle betrug die Verlängerung des Gefäßes bei einer Belastung von 20—1500 g 7,5—9,7 cm, und ging nach der Entlastung auf 7, bzw. 8,6 cm zurück, im zweiten Falle war die Verlängerung bei 20—1000 g 8,1 bzw. 15,4 cm und ging auf 7,0—8,0 zurück.

In bezug auf die im ganzen übereinstimmenden Untersuchungen von Moens, Roy, Hiller sei auf die Angaben bei Triepel^{64c}) verwiesen. Über die Veränderungen bei der Arteriosklerose s. die Referate von Marchand^{64k},¹⁹⁰) und Romberg^{64l}).

Die Sklerose der Arterien, einschließlich der Verkalkung der Media an den Arterien der Extremitäten, führt schließlich zu einem vollständigen Verlust der Dehnbarkeit, Elastizität und Kontraktilität, wandelt also die Arterien in fast vollständig starre Röhren um, wobei das Lumen verengt, aber auch erweitert sein kann; Verengerung und Erweiterung können miteinander abwechseln.

Selbstverständlich können die hierdurch entstehenden Veränderungen des Blutdruckes, ebenso wie die der Stromgeschwindigkeit und der Blutfülle der Organe sehr verschieden ausfallen. Die Annahme, daß Sklerose der Brust-aorta, sowie verbreitete Sklerose der peripherischen Arterien, ganz besonders der Arterien im Gebiete der Nervi splanchnici (Hirsch, Romberg^{64l})) eine erhebliche Steigerung des allgemeinen Blutdruckes zur Folge haben muß, läßt sich, soviel aus dem Verhalten des Ventrikels (Hypertrophie) geschlossen werden

kann, nicht bestätigen. Dagegen ist sicher, daß eine diffus erweiterte Aorta (zylindrisches Aneurysma) ähnlich wie ein großes sackförmiges Aneurysma unter sonst gleichen Verhältnissen eine starke Herabsetzung des Druckes in den peripherischen Arterien bedingen muß. Die Verhältnisse sind im einzelnen Falle sehr verschieden. Starke Verengerung an der Abgangsstelle einer Arterie vom Hauptstamm, wie sie so häufig an den Coronararterien des Herzens, an der Art. mesenterica usw. vorkommt, während die Arterie im weiteren Verlaufe normal oder sogar erweitert ist, bleibt als solche ganz ohne Einfluß auf den allgemeinen Blutdruck, hat aber selbstverständlich eine starke Herabsetzung des Druckes im Gebiet der Arterie, Stromverlangsamung, ungenügende Blutversorgung der Organe zur Folge, so lange nicht durch Verbindung mit anderen Arterien Ersatz geschafft wird, so besonders am Herzen bei totalem Abschluß einer Coronararterie, starker Verengerung der anderen. In bezug auf die dadurch bedingte Behinderung der venösen Zirkulation sei auf den Abschnitt **venöse Stauung** verwiesen.

Mit der Erweiterung der Arterie nach Verlust der Elastizität und Kontraktilität ist sehr oft eine mehr oder weniger starke Verlängerung (Schlängelung) verbunden, so an der Aorta, an den A. iliacae, A. lienalis, basilaris u. a.

Verluste der elastischen Lamellensysteme und der Muskelfasern der Media der Aorta, wie sie besonders der schwieligen Form der Sklerose bei Syphilis (Aortitis syphilitica) zukommen, haben erklärlicherweise starke Verminderung der Widerstandsfähigkeit der so veränderten Teile der Wand gegen den Blutdruck und allmähliche Dehnung, dauernde Erweiterung zur Folge.

Von der Sklerose ist die damit oft verwechselte Hypertrophie der Media der Arterien zu unterscheiden, die mit starker Steigerung des arteriellen Druckes einhergeht, aber selbst erst Folge einer solchen, besonders bei chronischer Nephritis, an der Arteria pulmonalis bei Stauung im Lungenkreislauf, ist, sich aber ebenfalls mit einer sekundären Sklerose der Intima, schon bei jüngeren Individuen, vereinigt (s. Marchand¹⁹⁰)).

Die Venen zeichnen sich im allgemeinen durch eine noch stärkere Dehnbarkeit und Elastizität sowohl in der zirkulären als in der Längsrichtung aus, als die Arterien, wie die Untersuchungen von Braune und Bardeleben ergeben haben (s. Triepel⁶⁴)). Der Dehnung in der Längsrichtung setzt die bei den großen Stämmen (v. cava inferior) stark ausgebildete äußere Längsmuskulatur einen stärkeren Widerstand entgegen als die in den meisten Venen schwache Ringmuskulatur der Erweiterung. In dieser Beziehung siehe den Abschnitt **Stauung**. Ebenso bezüglich der Kohäsion der Arterien und Venen den Abschnitt **Hämorrhagie**.

I. Die lokale Anämie.*)

Sie kann zustande kommen durch Vermehrung des Abflusses ohne entsprechende Steigerung des Zuflusses, durch mechanische Verdrängung des Blutes und durch Verminderung des arteriellen Zuflusses. Die vollständige Absperrung des arteriellen Zuflusses wird nach Virchow als **Ischämie**

*) Bekanntlich wird mit dem Ausdruck „Anämie“ auch die allgemeine Verminderung der Blutmasse bezeichnet, die entweder als Teilerscheinung verschiedener Organerkrankungen oder als Folge einer eigenen Erkrankung des Blutes und der blutbildenden Organe oder als Folge eines Blutverlustes sich findet (Oligämie und Oligocythämie s. Kap. I. S. 9 und 115).

(von ἰσχω, ἔχω) bezeichnet. Solange überhaupt eine Zirkulation besteht, wird der anämische Teil von einer geringeren Blutmenge als in der Norm durchströmt; bei vollständiger Absperrung des Zuflusses ist die Zirkulation zeitweilig oder dauernd aufgehoben.

Mit dem Ausdruck Anämie bezeichnet man am Lebenden und pathologisch-anatomisch den Zustand verringerter Blutfülle eines Organs, den wir gewohnt sind, auch an der Leiche dem Zustand während des Lebens im allgemeinen (wenn auch durchaus nicht ausnahmslos) gleichzusetzen. Im Leben handelt es sich bei der lokalen Anämie, wie bemerkt, um eine verringerte, oder schließlich ganz fehlende Durchströmung des Teils mit arteriellem Blute, wie bei dem entgegengesetzten Zustand der Hyperämie um eine vermehrte Durchströmung, aber auch um eine vermehrte Anhäufung des Blutes in einem Teile, die also auch mit einer verminderten oder sogar ganz fehlenden Durchströmung (Stauungshyperämie, Stase) einhergehen kann. Auch vermehrte Füllung der Arterien kann, bei Erschlaffung der Wand, mit einer verminderten Durchströmung der Kapillaren verbunden sein. Für die Funktion des Teiles ist zweifellos der Grad der Durchströmung der Kapillaren mit arteriellem Blute die Hauptsache, wie Geigel³⁹⁾ mit Recht hervorhebt; es ist aber doch nicht richtig, eine venöse Hyperämie als „gleichwertig“ mit einer Anämie zu bezeichnen, wenn sie auch gleichzeitig mit einer arteriellen Anämie, also mit einer verringerten Durchströmung verbunden sein kann, mit der sie aber nicht verbunden sein muß, denn die Vermehrung der gesamten, das Organ (auch das Gehirn) durchströmenden Blutmenge ist eine nicht zu bestreitende Tatsache. Geigels Vorschlag, die regelrechte Durchflutung der Kapillaren (speziell des Gehirns) als Eudiaemorrhysis, Störungen im negativen Sinne als Adiaemorrhysis (= wahre Anaemia cerebri), solche in positiven Sinne als Hyperdiaemorrhysis (wahre Hyperaemia cerebri) zu benennen, ist zwar für die Beurteilung der funktionellen Veränderungen der Zirkulation ganz berechtigt; da diese aber unserer direkten Beobachtung beim Menschen wenigstens in der Regel unzugänglich sind, so sind wir doch auf die verschiedenen Zustände der Gefäßfüllung angewiesen, aus der wir im allgemeinen zutreffende Schlüsse auf die funktionellen Störungen ziehen können, deren sichere Feststellung sich nur im Experiment durch Bestimmung der Ausflußmengen, des Blutdruckes und der Stromgeschwindigkeit ermöglichen läßt. Über den je nach der verschiedenen Durchströmung wechselnden Umfang der der Untersuchung zugänglichen Teile geben die onkometrischen und plethysmographischen Methoden Aufschluß.

Unter den **Eigenschaften anämischer Teile** ist die am meisten charakteristische eine mehr oder weniger große Blässe, so daß die Eigenfärbung des Organs rein oder nur mit geringer rötlicher Beimischung hervortritt. Der Umfang und das Gewicht ist im allgemeinen vermindert, besonders bei sehr gefäßreichen Organen, solange nicht eine Vergrößerung durch andere Ursachen (Ödem) bedingt ist. Die Konsistenz anämischer parenchymatöser Teile kann je nach dem Verhalten des Gewebes sehr verschieden sein. Im Leben ist die Temperatur äußerer anämischer Teile herabgesetzt.

Die Gefäße passen sich (sekundär) der geringeren Blutmenge des Teiles an, die Arterien sind kontrahiert, die Venen mehr oder weniger zusammengesunken, die Kapillaren teilweise oder ganz blutleer.

A. Anämie durch vermehrten Abfluß des Blutes.

Es ist bekannt, daß der Abfluß des Blutes durch die Schwerkraft beeinflusst wird, am Kopf und Hals bei aufrechter Stellung begünstigt, wenn auch unter sonst normalen Verhältnissen ohne Störung der Zirkulation, an den abhängigen Teilen — auch an den herabhängenden Armen — erschwert. Erheben der Arme genügt schon, um nach kurzer Zeit eine merkliche Anämie herbeizuführen, die der Hauptsache nach zweifellos auf gesteigertem Abfluß des

Venenblutes, in geringerem Grade auf Verminderung des Zuflusses beruht. Nach Morawitz⁶⁵⁾ genügt eine senkrechte Erhebung des Armes während einer Minute mit nachträglicher Kompression der Arterie am Oberarm, um den Arm fast leichenhaft blaß zu machen, wenn auch selbstverständlich die Blutleere nicht ganz vollständig ist. Die dabei auftretende, auch von Bier beobachtete Erscheinung, daß auch nach der Anlegung des Schlauches sich die Hautvenen wieder etwas stärker röten, ja daß sogar an dem anämischen Arm eine deutlich sichtbare Hyperämie, besonders der Hand auftreten kann, dürfte sich wohl dadurch erklären, daß die Arterien durch äußerste Kontraktion das in ihnen enthaltene Blut in die Kapillargefäße treiben, ohne daß der Gesamtumfang zunimmt. Daß die Hyperämie gerade die Haut betrifft, erklärt sich wohl kaum durch ein besonders starkes „Blutgefühl“ nach Bier. Morawitz konnte plethysmographisch die nach der Lösung der Kompression eintretende Volumzunahme, die der vorher entleerten Blutmenge gleichkommen würde, bei zwei Individuen in zahlreichen Versuchen zu 3,9 und 4,15 vol. % bestimmen, Werte, die auch im ganzen bei vielen anderen Personen zuträfen. Die Dauer der Anämie betrug stets 4 Minuten.

Anämie des Gehirns durch vermehrten venösen Abfluß bei gleichzeitig verminderten Zufluß kommt besonders als sog. kollaterale Anämie in Betracht (s. unten).

Abnormer Abfluß des Blutes aus einem Gefäßgebiet wird bei weitem am häufigsten durch Blutaustritt, also durch Kontinuitätstrennung der Gefäße bedingt, bezüglich derer auf den Abschnitt „Hämorrhagie“ verwiesen wird. Durch Kontinuitätstrennung der zuführenden Arterien wird aber gleichzeitig eine entsprechende Verminderung des Zuflusses zu dem Organ veranlaßt.

Die Verminderung der gesamten Blutmenge durch **Verblutung** entweder nach außen oder in die Körperhöhlen oder auch in die Gewebe ist selbstverständlich auch mit einer Veränderung der Blutverteilung im Körper verbunden, durch die die Folgen der Verblutung wesentlich beeinflußt werden. Die erste Folge ist die Abnahme des Blutdruckes, die sich nach kleineren Blutverlusten sehr bald ausgleicht, bei größeren aber sehr viel länger anhält. Im allgemeinen wird nach Blutverlusten, die etwa $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ der gesamten Blutmasse betragen, der Druck auf längere Dauer herabgesetzt.

Nach den Untersuchungen von Worm-Müller^{66b)} konnte beim normalen Tier eine Blutentziehung von 1,6 % bis 2,8 % des Körpergewichtes ohne bedeutende Herabsetzung des Druckes in der Carotis ertragen werden. Bei Wiederholung der Blutentziehung kann der Druck plötzlich stark sinken.

Folge der Verminderung der Blutmenge ist die durch Reizung des Vasomotorenzentrums durch Sauerstoffmangel hervorgerufene Kontraktion der Arterien, wodurch eine Verkleinerung des Gesamtvolums der Gefäße, als Anpassung an die kleinere Blutmenge, dementsprechend Erhöhung des arteriellen Druckes und regelmäßigere Blutverteilung herbeigeführt wird. Am meisten macht sich selbstverständlich die verringerte Zufuhr arteriellen Blutes in den peripherischen Teilen bemerklich, daher Blässe und Kälte des Gesichts und der Extremitäten, Anämie des Gehirns mit ihren Folgen, Schwindelgefühl, Schwinden des Hornhautreflexes, Schwäche, Ohnmacht, Schwarzsehen vor den Augen, Sausen und Klingen in den Ohren, Bewußtlosigkeit, krampfthafte Zuckungen, selbst schwere allgemeine Konvulsionen, besonders bei schnell eintretenden großen Blutverlusten — also dieselben Folgezu-

stände wie bei Absperrung der Blutzufuhr zum Gehirn durch gleichzeitige Unterbindung der Carotiden und Vertebralarterien beim Kaninchen (Kußmaul und Tenner⁴⁵⁾). Dazu gesellen sich von Seiten der Zirkulationsorgane: Schwäche der Herzaktion, Engigkeit der Arterien, kleiner, schließlich verschwindender Puls — von Seiten der Atmungsorgane langsame tiefe Inspirationen als Ausdruck des Sauerstoffmangels, und als Folge der Wasserverarmung der Gewebe heftiges Durstgefühl. Mit dem sofort sich einstellenden Einströmen der „Gewebslymphe“ in die Blutbahn kann auch nach größeren, annähernd tödlichen Blutverlusten — besonders bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr (Kochsalzinfusionen) — die Flüssigkeitsmenge im Gefäßsystem vermehrt, der Druck gesteigert und die Verteilung des Blutes durch die Arterien eine der normalen annähernd gleiche werden (Goltz⁵⁷⁾ S. 423, Kronecker u. Sander^{65e, h)}, Schwarz^{65f)}), worauf die Regeneration der Blutkörperchen allmählich die Wiederherstellung der normalen Beschaffenheit der Blutflüssigkeit herbeiführen kann (Hünerefauth^{65c)}, Lyon^{65d)}). Klemensiewicz^{65b)} konnte unter dem Mikroskop die Verengung der Gefäße des Mesenterium unter dem Einfluß des Blutverlustes, sodann die Erweiterung durch die zuströmende Lymphe nachweisen (s. Kap. I. S. 11, 96, 120).

Immerhin ist nach Hayem^{65g)} der Wert der Kochsalzinfusion bei drohendem Verblutungstod nicht gleichwertig mit Bluttransfusion; der Stillstand des Herzens ist nach Hayem Folge der Lähmung der gegen den Sauerstoffmangel äußerst empfindlichen kardialen Zentra, und ebenso wie in der Synkope durch Aufhören der Blutzufuhr zum Herzen die eigentliche Ursache des Todes; Folge des Herzstillstandes ist die Lähmung der bulbären Zentren, in erster Linie des Atemzentrums nach vorausgehender Übererregbarkeit (Erstickungskrämpfe); gleichzeitig Schwinden des Kornealreflexes, Lähmung der Vasomotoren. In diesem Stadium ist auch die Bluttransfusion nicht mehr wirksam. Entsprechend der Lehre von der myogenen Automatie des Herzens bedarf die obige Erklärung einer Modifikation.

Der Abfluß des Blutes aus dem Schädel ist bei Verminderung der Gesamtblutmenge durch Verblutung erschwert, da das Volumen des Schädelinnern unveränderlich ist. Die Folge ist, daß bei akutem Verblutungstod die Gefäße des Gehirns, besonders die Venen, noch verhältnismäßig viel Blut enthalten können. Das Gehirn ist in der Regel sehr viel blutreicher als bei allmählich entstandener Anämie, wo es wachsbleich und fast ganz blutleer erscheinen kann. Die plötzlich eintretende Verminderung des Blutgehaltes wirkt ungleich stärker als die allmählich entstandene. Verminderungen der Blutmenge der Gehirngefäße können sich in kurzer Zeit durch vermehrte Ansammlung von Zerebrospinalflüssigkeit in den Häuten ausgleichen. Bei einem Selbstmörder, der sich die großen Halsgefäße durchschnitten hatte, fand ich die Arterien und die Substanz des Gehirns fast vollständig blutleer, die Venen aber noch etwas stärker bluthaltig, die Pia mater aber in höchstem Grade ödematös geschwollen; jedenfalls war dies jedoch schon vorher teilweise der Fall gewesen. Sind die großen Arterien klaffend, so kann auch Luft nachdringen.

Wie schwer es ist, den Blutgehalt des Gehirns a priori und auf Grund theoretischer Betrachtung zu beurteilen, dürfte folgendes Beispiel zeigen: Bei einem jungen Manne, der sich in die rechte Schläfe geschossen hatte, hatte die Kugel, ohne den Schädel zu verletzen, die Carotis interna dicht unter der Schädelbasis quer durchrissen und lag stark abgeplattet daneben. Oberhalb war ein kleines Stück der Arterie mit offenem Lumen erhalten, unterhalb lag ein lockeres Gerinnsel, in der Umgebung sehr umfangreiches Extravasat, das die Wand des Pharynx und die Schleimhaut des Kehlkopfes stark vorwölbte und den Tod an Erstickung verursacht hatte (starkes Lungenödem); vor dem Tode sollen Zuckungen (Erstickungskrämpfe?) aufgetreten sein. Statt der zu erwartenden Anämie des Gehirns zeigte dasselbe eine außerordentlich starke

Blutfülle, besonders der sämtlichen Venen der Pia mater, ebenso aber auch der ganzen Marksubstanz auf dem Durchschnitt. Die anfängliche arterielle Anämie, die jedenfalls die erste Folge der Zerreißung der Carotis gewesen sein mußte, war in kurzer Zeit durch eine enorme venöse Hyperämie ersetzt.

B. Anämie durch Kompression.

Verdrängung des Blutes aus den Gefäßen kann durch einen äußeren Druck erfolgen, sobald dieser den Blutdruck übertrifft. Zunächst werden die Kapillaren und Venen entleert, bei hinreichend gesteigertem Druck auch die Arterien, wodurch gleichzeitig der weitere Zufluß aufgehoben wird.

Das typische Beispiel der Kompressionsanämie ist die Esmarchsche Blutleere durch feste Bindeneinwicklung und nachfolgende Kompression der Arterie. Auch hierbei wird der Körperteil nicht vollständig aber doch nahezu blutleer, wie die Untersuchungen von P. Bruns^{65a)} an amputierten Extremitäten lehren.

Durch die elastische Einwicklung des Gliedes konnten etwa 70% seines Blutgehaltes verdrängt werden, während 30% darin zurückblieben (im Mittel 40 ccm). (Der Blutgehalt der Extremität betrug im ganzen im Mittel 3,8 des Gewichtes, schwankte jedoch zwischen 1,9 und 6,1 %.)

An den inneren Organen wird Anämie durch anhaltende Kompression besonders oft an den Lungen bei der Atelektase durch pleuritische Exsudate, Hydro- und Pneumothorax, Geschwülste beobachtet, wobei das Lungengewebe tatsächlich fast ganz blutleer, blaßgrau gefunden werden kann, wenn auch die Zirkulation nicht vollkommen aufgehoben ist; begünstigt wird die Anämie durch Kollaps der Alveolen nach Resorption der Luft. Ähnlich erklärt sich die Kompressionsanämie des Gehirns bei akutem Hydrocephalus internus, Blutungen und Geschwülsten, doch verhält sich hier der Blutgehalt sehr verschieden, da durch die Kompression der Sinus die Entleerung der Venen erschwert wird, und auch die Arterien oft noch stark gefüllt gefunden werden (s. oben).

Daß die Kompressionsanämie an vielen, besonders den drüsigen Organen, z. B. den Nieren bei Hydronephrose, bei längerer Dauer zu schweren Ernährungsstörungen des Parenchyms führen kann, ist eine bekannte Erscheinung (Druck-Atrophie). Auch bei den Drucknekrosen spielt die Kompression der Gefäße die Hauptrolle.

C. Anämie durch Verminderung des arteriellen Zuflusses.

1. Durch ungleiche Verteilung des Blutes, mangelhafte Füllung eines Gefäßgebietes, besonders der peripherischen Teile.
 - a) Vom Herzen aus (Schwäche der Herzaktion).
 - b) Infolge von stärkerer Anhäufung des Blutes in anderen, besonders den inneren Organen (kollaterale Anämie).
 - c) Durch mangelhafte Füllung der Gefäße in nicht funktionierenden, gelähmten Teilen (paralytische Anämie).
2. Mangelhafte Füllung infolge primärer Verengung des Lumens der zuführenden Gefäße, lokal, oder mehr allgemein.
 - a) Mechanisch, entweder artifiziell (Unterbindung, Kompression), oder durch organische Veränderungen der Wand oder des Inhaltes, mit Verengung oder Verschuß des Lumen.

- b) Funktionell, durch Kontraktion der Gefäßwand, durch Vasomotorenwirkung, und zwar
vom Zentrum aus, primär oder reflektorisch,
peripherisch durch Vermittlung der Vasomotoren oder durch direkte Einwirkung auf die Muskelfasern.

1. Mangelhafte Füllung der peripherischen Gefäßgebiete
a) vom Herzen aus.

Die Veranlassung kann mechanisch, z. B. durch Stenose des Aortenostium bedingt sein. Trotz starker Hypertrophie des linken Ventrikels ist der arterielle Druck herabgesetzt, die Arterien sind eng, schwach gefüllt; durch Nachlaß der Herzaktion kann sich die Anämie der peripherischen Teile, besonders auch des Gehirns, so sehr steigern, daß Ohnmacht, selbst plötzlicher Tod die Folge ist.

Sehr viel häufiger ist die Ursache mangelhafte Kontraktion des Herzmuskels entweder infolge organischer Veränderungen (Herzschwien infolge von Koronararterien-Erkrankungen, mangelhafter Blutversorgung des Herzmuskels durch die gleiche Ursache, diffuser Entartung der Herzmuskelfasern, interstitieller Infiltration z. B. bei Diphtherie, Erkrankung des Reizleitungssystems) oder ganz besonders Störungen der Innervation ohne erkennbare histologische Veränderung, oft nach vorausgehender Hypertrophie mit oder ohne Dilatation: Insuffizienz der Herztätigkeit, plötzlicher Herzstillstand. Derselbe Zustand kann auch vorübergehend durch psychische Einwirkung (Schreck, Angst, Depressionszustand usw.) oder reflektorisch (Goltz-scher Klopversuch) eintreten.

Die Folge ist in allen Fällen Herabsetzung des Blutdruckes, mangelhafte Füllung der Arterien mit Verlangsamung der Strömung, die sich selbstverständlich am frühesten und stärksten in den peripherischen Teilen, an den Enden der Extremitäten, der Nasenspitze, den Ohren und namentlich im Gehirn (besonders bei aufrechter Stellung) bemerklich macht.

Die Haut ist kühl, blaß, infolge der stärkeren Anhäufung des Blutes in den Venen leicht bläulich, livide; die Anämie der peripherischen Teile kann sich bis zur vollständigen Ischämie steigern und dann lokale Nekrose (Mumifikation) zur Folge haben — so nicht selten bei sehr schlecht genährten Kindern, bei Erwachsenen nach schweren fieberhaften Krankheiten, Typhus.

Die Anämie des Gehirns äußert sich in vorübergehender Ohnmacht, Störung des Bewußtseins, Schwäche, Schwindelgefühl, Erbrechen bis zum Auftreten von Krämpfen, also denselben Erscheinungen wie bei Gehirnanämie nach Blutverlusten (Synkope).

An der Leiche ist der Befund der Gehirnanämie in solchen Fällen, in denen der Tod durch Herzlähmung eingetreten ist, nicht immer eindeutig, hauptsächlich weil sich ein relativ hoher Blutgehalt in den venösen Gefäßen des Gehirns und seinen Häuten finden kann. Charakteristisch für die arterielle Anämie ist hauptsächlich die blasse, oft nur schwach gelbliche Färbung der grauen Substanz der Rinde und der großen Ganglien, während das Mark noch relativ viele gefüllte Gefäße (Venen) enthält; meist ist die Substanz stärker durchfeuchtet, nicht selten sind auch die Häute ödematös. Der Befund am

Herzen ist bei Mangel organischer Erkrankung meist negativ; Schlaffheit des Herzmuskels an der Leiche beweist nichts für den Zustand im Leben; das Herz kann sogar kontrahiert und starr gefunden werden.

b) Mangelhafte Füllung gewisser (bes. peripherischer Gefäßgebiete) infolge von Überfüllung anderer (kollaterale Anämie).

Das typische Bild dieses Zustandes ist wiederum die Anämie der peripherischen Teile (Blässe, Kühle der Haut des Gesichts und der Extremitäten) und des Gehirns bei vermehrtem Zuströmen des Blutes zu den Organen der Bauchhöhle. Als Ursache kann erstens in Betracht kommen: plötzliche Verminderung des auf den Gefäßen der Bauchorgane lastenden Druckes, z. B. durch Entleerung eines sehr umfangreichen Ascites oder durch Lähmung der Vasomotoren im Gebiete der Splanchnici, die gewissermaßen als Regulatoren der Gehirnzirkulation wirken; so z. B. bei Infektionskrankheiten, durch Bakterientoxine, vgl. Romberg und Paeßler⁶⁶. Derselbe Zustand, Ohnmacht, selbst plötzlicher Tod durch kollaterale Anämie des Gehirns kann auch durch starke plötzliche Anhäufung des Blutes in den unteren Extremitäten, z. B. durch Ansaugung mit dem schröpfkopffartigen Junodschen Stiefel oder ähnlichen Saugapparaten, hervorgebracht werden.

Die schweren Folgen der Hirnanämie können vermieden oder vermindert werden (ähnlich wie bei plötzlichen Blutverlusten) durch Horizontallagerung des Körpers, da hierdurch dem Abfluß des Blutes entgegengewirkt und der arterielle Zufluß begünstigt wird (Piorry, Hayem^{66g}).

Die Entstehung der kollateralen Anämie muß wohl in diesen Fällen in erster Linie auf hämodynamische Verhältnisse, die wechselnde Füllung in einem allseitig geschlossenen Röhrensystem zurückgeführt werden. Durch plötzliche Abnahme des Blutzuflusses zum rechten Herzen, dadurch auch zu den Lungen und dem linken Ventrikel, muß auch die Füllung der Gehirnarterien und der Blutdruck, besonders bei gleichzeitiger Herabsetzung des Tonus, sich verringern. Jedenfalls spricht der Einfluß der Körperlage für diese Erklärung.

Die Blässe, das Frostgefühl und das Zittern, die bei Müdigkeit, Erschöpfung, Angst und Schrecken, oft auch in Verbindung mit gesteigerter Peristaltik und Harnentleerung auftreten, sind ebenfalls zum großen Teil auf stärkeren Blutzufluß zu den Unterleibsorganen zurückzuführen, doch kann dabei Hemmung der Herztätigkeit durch Shok (wie beim Goltzschen Klopversuch) mit in Frage kommen.

c) **Die paralytische Anämie** an gelähmten Extremitäten erklärt sich durch mangelhafte Blutzufuhr zu den außer Funktion gesetzten Muskeln, da der Blutgehalt derselben wesentlich durch Kontraktion beeinflusst wird.

2. Mangelhafte Blutzufuhr durch Verengerung oder Verschluß der Arterien.

a) Die Wirkung des mechanischen Verschlusses eines Arterienstammes hängt, abgesehen von der Zeit, in der der Verschluß sich ausbildet, und von seiner Ausdehnung, wesentlich von der Art der Verästelung, dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein kollateraler Verbindungen ab. Sind die Arterien **Endarterien** im Sinne Cohnheims, wobei kleine arterielle Anastomosen mit Nachbargefäßen sich nicht als ausreichend für die Her-

stellung der Zirkulation erweisen, so tritt in den meisten Fällen peripherisch von dem Verschluß zunächst Stillstand des Blutes in der Arterie und den zugehörigen Venen ein (s. unten). Es hängt sodann hauptsächlich von der Anordnung des Kapillargefäßnetzes ab, ob dem abgesperrten Gebiet von den noch offenen Nachbararterienästen aus hinreichend Blut zugeführt werden kann oder nicht.

Es wird sich empfehlen, hier einige Bemerkungen über die Verteilung der Arterien in den Hauptorganen einzuschalten, soweit es sich um sogenannte „Endarterien“ handelt, da diese Bezeichnung vielfach in unrichtigem Sinne angewendet wird. Cohnheim⁶⁷⁾ (S. 18 und ³⁾ 2. Aufl. S. 205) verstand darunter solche Arterien, bei welchen nach längerer oder kürzerer Verästelung direkt die Kapillarausbreitung folgt. Er rechnete dazu die Pulmonalarterie, die Art. renalis und lienalis, die Kranzarterien des Herzens, die Art. centralis retinae und den sogenannten Basalbezirk der Hirnarterienverästelung nach Heubner⁶⁸⁾ ^{68a)}.

Man kann sagen, daß die Mehrzahl der Arterien sich nach demselben Typus, d. h. ohne Kollateralverbindungen zwischen den größeren Stämmen verzweigt, daß aber doch die Cohnheimsche Definition nur für einen kleinen Teil dieser Gefäße im strengen Sinne zutrifft.

Für die Gehirnarterien hat bereits Heubner, und unabhängig von ihm Duret, durch sehr eingehende Injektionsversuche nachgewiesen, daß die größeren von den basalen Hauptgefäßen abgehenden Stämme keine kollateralen Verbindungen (außer dem Circulus arteriosus) besitzen. Während aber nach Heubner ihre Endausbreitung in der Pia mater an der Oberfläche des Gehirns ein dichtes Netzwerk von kommunizierenden Arterien bildet, so daß es leicht gelingt, von einem Stamme aus große Nachbargebiete mit Injektionsmasse zu füllen, bestreitet Duret⁶⁹⁾ und ebenso auch Charcot⁷⁰⁾ das Vorhandensein dieser Verbindungen bis auf einige wenige von $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$ mm zwischen den Gebieten der großen Arterien, deren Zahl außerdem sehr wechseln soll*). Man kann sich aber von diesem Netzwerk mit leichter Mühe an jeder arteriellen Injektion der Pia mater überzeugen. Die kleinen, von diesen oberflächlichen Stämmchen in die Gehirnsubstanz eintretenden Arterien haben jedoch keine arterielle Verbindungen untereinander, sondern sind echte Endarterien, die sich in Kapillaren auflösen. Auch die größeren, von der Basis aus in die großen Ganglien eintretenden Stämme (Heubners Basalbezirk) haben keine arteriellen Verbindungen untereinander und sollen auch mit den Arterien der Pia mater nicht in Verbindung stehen. Nach neueren Untersuchungen sollen jedoch solche Verbindungen zwischen einigen dieser Arterienstämme ebenfalls vorhanden sein (Mouchet⁷⁾)).

Auch die beiden Koronararterien des Herzens besitzen keine arteriellen Verbindungen zwischen ihren Hauptstämmen und größeren Ästen, jedoch konnten auch hier außer den bereits bekannten spärlichen kleinen Verbindungen ihrer Endäste durch Spalteholz⁷²⁾ mit Hilfe genauer Injektionen zahlreiche, aber sehr feine Anastomosen nachgewiesen werden.

Unter günstigen Verhältnissen kann durch diese kleinen peripherischen Verbindungen nach Verschluß eines Hauptstammes noch hinreichend Blut zugeführt werden, besonders bei jugendlichen Individuen mit dehnbaren Arterien

*) Während Heubner ursprünglich (68) von Verbindungen von 0,15 mm Durchmesser spricht, erwähnt er später solche von 1 mm Stärke, von denen aus sich das gewissermaßen selbständige oberflächliche Netzwerk in der Pia verbreitet.

sowohl am Herzen (Spalteholz und C. Hirsch^{72a})), als am Gehirn, während bei älteren diese Verbindungen weder am Gehirn noch am Herzen ausreichen. Die Wirkungen des Verschlusses eines Hauptstammes sind daher ganz oder annähernd dieselben wie bei einer Endarterie im strengen Sinne; sie sind also funktionell solchen gleichwertig (Litten^{175a})).

Die Wirkungen des Verschlusses werden um so intensiver sein, je plötzlicher derselbe auftritt, während bei einer allmählich entstehenden Absperrung die Gelegenheit zur Erweiterung der kleinen Verbindungsäste günstiger ist.

Daß auch die Lungenarterienäste nicht durch Seitenzweige miteinander in Verbindung stehen — vielleicht abgesehen von kleinsten Arterienstämmchen zwischen den Endverzweigungen (die aber von Rindfleisch⁷³) ebenfalls bestritten werden) — ist eine schon von den älteren Anatomen (F. Arnold, Hyrtl, Henle) anerkannte Tatsache; dafür besitzen sie aber sehr ausgiebige Kapillarverbindungen in dem Netzwerk der Alveolenwandungen. Besonderer Wert ist von einigen auf die Verbindungen zwischen Pulmonal- und Bronchialarterien gelegt worden, die ja bei jeder Kapillarinjektion der ersteren leicht erkennbar sind. Küttner⁷⁴) hat durch eingehende Untersuchungen nachweisen können, daß von den Bronchialarterien ein Übertritt von Injektionsmasse in das Gebiet der Lungenarterie beschränkt ist, daß aber von den letzteren aus zahlreiche Äste zu den Bronchien gehen, andernteils auch zu den Interkostalarterien.

Ähnlich verhält es sich mit den Verbindungen zwischen der Leberarterie und der Pfortader, die den Übertritt des Blutes von der ersteren in die letztere begünstigen, aber nicht umgekehrt, so daß die Leberarterie bei totalem Verschluß der Pfortader vikariierend für diese eintreten kann.

Erfahrungsgemäß bleibt in den meisten und besonders den lebenswichtigen Organen, die diese Arterienverästelung zeigen, das abgeschlossene Gebiet anämisch, d. h. das noch darin vorhanden gewesene Blut verfällt bald der Auflösung, während neues nicht oder erst später zugeführt wird; das Organewebe stirbt ab und bildet einen weißlichen, mehr oder weniger keilförmigen Herd (anämischer oder ischämischer Infarkt). So am Herzen, der Milz, den Nieren, in der Regel auch der Leber, den Hoden, in gewissen Fällen auch am Darm nach Verschluß von Ästen der Mesenterialarterien, während das gewöhnliche hier das Gegenteil, die hämorrhagische Nekrose ist (s. u.).

Auch am Gehirn hat der Verschluß eines Arterienastes besonders bei älteren Individuen mit wenig dehnbaren, oft starrwandigen und engen (an anderen Stellen dagegen erweiterten) Arterien einen ischämischen Herd zur Folge, der jedoch wegen der eigentümlichen Beschaffenheit der Hirnsubstanz nicht zur Bildung eines derben Infarktes, sondern zur Erweichung durch seröse Durchtränkung und Zerfall der Nervensubstanz führt. Es kommt dazu, daß die Arterien sich nach dem Verschluß in dem peripherischen Teil kontrahieren, soweit sie überhaupt noch kontraktile sind. Da somit die kollaterale Blutversorgung sich zunächst nur auf die Randpartien beschränkt und die Substanz des Zentralnervensystems nachgewiesenermaßen nur sehr kurze Zeit die vollständige Absperrung der Sauerstoffzufuhr verträgt, so stirbt sie ab, bevor sich eine kollaterale Zirkulation ausbilden kann.

Nach Kußmaul und Tenner⁴⁵) kehrte die Erregbarkeit des Kaninchengehirnes nicht wieder, wenn die Absperrung des Blutes länger als zwei Minuten gedauert hatte; Brown-Séquard und sodann Hayem und Barrier⁷⁵)

fanden bei ihren interessanten Dekapitationsversuchen bei Hunden, daß das Gehirn nicht mehr erregbar war, wenn mehr als 12 Minuten seit der Dekapitation bis zur künstlichen Blutzufuhr verstrichen waren.

In einem interessanten von Cohn^{74a)} mitgeteilten Falle trat bei einem durch Blutverluste schon sehr anämischen Mädchen nach Unterbindung der einen Carotis sofort eine halbseitige Lähmung der Extremitäten ein; nach der sofortigen Lösung der Ligatur schwanden die Lähmungen und das Bewußtsein kehrte wieder. Der Tod trat aber nach einigen Stunden ein.

Bei der durch Verschluß von Arterienstämmen im Rückenmark oder durch Unterbindung der Bauchaorta erzeugten Ischämie sind die Verhältnisse ganz ähnlich; wie aus dem Verhalten des Rückenmarks bei dem Stensonschen Versuch nach den Experimenten von Schiffer⁷⁶⁾, Ehrlich u. Brieger⁷⁷⁾, Spronck⁷⁸⁾, Singer u. Münzer⁷⁹⁾⁸⁰⁾, Münzer u. Wiener⁸¹⁾ und anderen hervorgeht*). Die Abklemmung der Aorta während einer Stunde hat bereits eine vollständige dauernde Zerstörung der grauen Substanz des Rückenmarks zur Folge, worauf die Marksubstanz sekundär degeneriert.

Spronck⁷⁸⁾ erhielt sogar in einzelnen Versuchen nach einer Abklemmung von 10 Minuten langer Dauer vollständige Lähmung der Hinterextremitäten, während in anderen Fällen nach halbstündiger Abklemmung Wiederherstellung erfolgte. Wenn es mehreren Forschern (Rothmann⁸²⁾, Münzer u. Wiener⁸¹⁾, Katzenstein⁸³⁾) nicht gelang, bei Hunden Paralyse der Extremitäten durch Abklemmung der Aorta unterhalb der Art. renalis zu erhalten, während Frédéricq und Colson⁸⁴⁾ auf anderem Wege (Verschluß von der Carotis aus) dasselbe Resultat erhielten wie beim Kaninchen, so erklärt sich das wahrscheinlich durch verschiedenes Verhalten der Kollateralzirkulation. Daß die Unterbindung der Aorta oberhalb der Teilungsstelle keine Rückenmarkveränderung zur Folge hatte (Katzenstein⁸³⁾), ist nach den anatomischen Verhältnissen nicht auffallend. Die vorübergehende Lähmung der unteren Extremitäten erklärt derselbe Autor wohl mit Recht durch Ernährungsstörungen der Muskeln. Durch Abklemmung oberhalb der A. mesenterica erhielt auch Rothmann totale Paralyse, doch starben die Tiere bald; Verschluß oberhalb der A. renalis hatte vorübergehende Lähmung und degenerative Veränderungen der Ganglienzellen zur Folge, die sich später zurückbildeten.

Bei dem durch Momburg^{84a)} eingeführten Verfahren der künstlichen Blutleere der unteren Körperhälfte durch Kompression der Aorta in der Gegend des 3. und 4. Lendenwirbels, unterhalb des Abganges der Art. mesenterica superior, aber oberhalb der A. mes. inf., bleibt das Rückenmark zwar unbeeinträchtigt, doch sind Störungen durch Absperrung der Darmgefäße (abgesehen von der Rückwirkung auf das Herz) nicht ausgeschlossen (vgl. Trendelenburg^{84b)}).

Ähnlich wie beim Zentralnervensystem liegen die Verhältnisse auch in anderen Organen, wenn auch deren Empfindlichkeit nicht ganz so groß ist. Die Epithelien der Niere sterben nach Littens⁸⁵⁾ Untersuchungen nach einer $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden dauernden Anämie durch Absperrung der Arterie ab, während die Gefäße und das Bindegewebe widerstandsfähiger sind. v. Werra^{85a)}, Israel^{85b)} bestätigten im allgemeinen diese Angabe, während Brodersen^{85c)}

*) Wie Offergeld^{83a)} zu der Behauptung kommt, daß diese Autoren (außer Brieger und Ehrlich) auch nach zweistündiger Abklemmung keine Rückenmarksveränderungen erhalten haben, ist unverständlich; die eigenen Angaben O.'s sind leider wenig brauchbar; er fand u. a. „anämische Parenchymzellen“.

den Hauptwert nicht auf die Anämie, sondern auf die verschieden ausfallenden Änderungen des Blutdruckes in der Niere nach Lösung der Ligatur legt. Die Skelettmuskeln werden nach einer mehrstündigen Absperrung der Blutzufuhr ebenfalls nekrotisch (Weigert-Heidelberg⁸⁶), Leser⁸⁷). Auch beim Herzmuskel genügt augenscheinlich eine kurz dauernde Ischämie, um Nekrose herbeizuführen, doch ist die Zeit hier weniger sicher bestimmbar. In allen diesen Fällen entwickelt sich die aus einer Kombination des Absterbens mit einem Gerinnungsvorgang hervorgehende Koagulationsnekrose (Weigert⁸⁸), Cohnheim).

Die Verengung größerer Arteriengebiete durch Sklerose (z. B. der unteren Extremitäten), die zum vollständigen Verschuß einzelner Äste führen kann, hat naturgemäß mangelhafte Blutversorgung, Anämie des Teiles zur Folge, die sich bis zur totalen Ischämie mit nachfolgendem Absterben steigern kann (senile und diabetische Gangrän, sog. spontane Gangrän durch obliterierende Arteriitis bei Jugendlichen). Die gleichen Folgen hat der Verschuß größerer Arterienstämme der Extremitäten durch thrombotische oder embolische Pfropfe.

Besonders wichtig für die Entstehung oft hoher Grade von Anämie ist die Verlegung zahlreicher kleiner arterieller Gefäße (und Kapillaren) durch Verdickungen der Wand durch degenerative Veränderungen, am häufigsten durch Amyloid- und hyaline Entartung, wie sie besonders an den Nieren (Amyloid-entartung der kleinen Arterien und der Glomeruli, hyaline Umwandlung der Glomerulusschlingen bei chronischer Glomerulo-Nephritis) und am Darm bei Amyloid beobachtet wird; ferner durch Verengung oder Verschlüsse durch Gerinnungszustände, ganz besonders durch die Ausbildung fibrinös-hyaliner Thromben, wie sie ebenfalls in den Nieren-Glomeruli, besonders aber bei der puerperalen Eklampsie in den kleinen Gefäßen der Leber mit Bildung anämischer (in den meisten Fällen aber hämorrhagischer) Nekrosen (Schmorl⁸⁹), Pels-Leusden⁹⁰) u. a.) und in den kleinen Gehirnarterien bei großer Blässe der grauen Substanz sehr verbreitet vorkommen (Schmorl, eigene Beobachtungen).

b) Lokale Anämie durch Kontraktion der kleinen Gefäße durch peripherische Einwirkung (neuro-irritative oder spastische Anämie).

1. Physikalische Einwirkungen.

Kälte: Unter den peripherischen Einwirkungen auf die kleineren Gefäße ist die Kälte die durch die alltägliche Erfahrung am meisten bekannte. Die unmittelbare Folge ist auch hier Blässe, Anämie durch Kontraktion der kleinen Arterien, zu der sich auch die der kleinen Hautmuskeln zugesellt (Gänsehaut). Direkte Applikation der Kälte auf eine größere Arterie hat Verengung zur Folge. Es fragt sich, ob es sich hierbei um eine Vasomotorenwirkung oder um direkte Reizung der glatten Muskelfasern handelt.

Um eine zentrale Einwirkung auszuschalten, durchtrennte Lewaschew⁹²) die gesamten Weichteile der Hinterextremität beim Hund und wandte während der Durchspülung der Gefäße mit defibriniertem körperwarmem Blute Bäder von verschiedener Temperatur an. Je niedriger die Temperatur war, desto bedeutender war die Verengung der Gefäße und desto geringer der Abfluß des Blutes, umgekehrt bei Erwärmung, doch hatte längere Einwirkung sehr niedriger Temperaturen Erweiterung der Gefäße zur Folge. Lewaschew schloß daraus mit Recht, daß die Kontraktion der kleinen Gefäße — es können

hier nur solche arterieller Natur in Frage kommen — jedenfalls unabhängig vom Zentralnervensystem zustande kommt, während aber selbstverständlich die Einwirkung auf die seitdem erst genauer bekannt gewordenen Nervenendnetze der Gefäßwand keineswegs ausgeschlossen ist, deren Erregung steigernd und verringernd auf den Tonus der Muskelfasern wirkt.

Piotrowski⁹³⁾ konnte auf anderem Wege (plethysmographisch) diese Ergebnisse ebenfalls bestätigen (Herabsetzung der Tonus durch Wärme, Steigerung durch Kälte; umgekehrt an den ausgeschnittenen Gefäßen); auch Lui⁹⁴⁾ erhielt an den Gefäßen des toten Tieres durch Wärme vorübergehende Erweiterung, dann zunehmende Verengerung.

Bei der Anämie durch mäßige Kälteapplikation auf die Haut kann es sich jedenfalls nur um die oberflächlichen Hautgefäße handeln, die unter dem Einfluß der direkten Kältewirkung stehen, denn es ist eine bekannte Erfahrung, daß vorübergehende, nicht allzu intensive Kältegrade nicht weit in die Tiefe wirken. Verengerungen der größeren Gefäße müßten daher wohl auf eine Reflexwirkung bezogen werden. Andauernde Kältewirkung kann indes auch diese direkt treffen. (S. unten) (vgl. darüber auch Lommel⁹⁵⁾.)

Auf der anderen Seite ist es eine ebenfalls bekannte und alltäglich zu beobachtende Tatsache, daß der Kältereiz an der äußeren Haut auch das Gegenteil einer Anämie, nämlich Hyperämie hervorruft, die sich hauptsächlich nach längerer Dauer der Einwirkung infolge einer Erschlaffung der kleinen Gefäße entwickelt. Es wird darauf bei Besprechung der Hyperämie noch zurückzukommen sein (vgl. auch Thöle^{158a)} S. 267 ff.)

Die Anämie durch Kontraktion der kleinen Arterien durch lokale Kältewirkung kann sich (bei längerer Dauer und intensiver Wirkung) bis zur vollständigen Ischämie steigern und infolgedessen Absterben der peripherischen Teile (Finger, Zehen, Füße, Nasenspitze, Ohren) zur Folge haben. Es ist dies die gewöhnliche Entstehungsursache der sog. „**Frostgangrän**“, die in unseren Gegenden bei weitem am häufigsten bei Temperaturen, die wenig unter, sogar noch über dem Gefrierpunkt liegen, vorkommt, wobei also ein wirkliches Gefrieren der Teile ganz ausgeschlossen ist (siehe Marchand, Bd. I. S. 114). Außer den Arterien werden hierbei zweifellos auch die oberflächlichen Hautvenen zur Kontraktion gebracht, wodurch, solange noch ein arterieller Zufluß besteht, Stagnation, Stase in den kleinen Gefäßen hervorgerufen wird. Schlesinger sah erweiterte Hautvenen unter dem Einfluß der Kälte zu harten Strängen werden. Die Zirkulationsstörung, die sich hieraus entwickelt, ist also komplizierter Art.

Die äußerste Anämie der Haut mit rein weißer Färbung tritt sofort bei Einwirkung sehr niedriger Kältegrade, z. B. bei Anwendung des Äther- oder Kohlensäurespray, oder auch durch Kältemischungen, sehr niedrige Lufttemperatur, z. B. auf das Ohr des Menschen oder des Kaninchens, ein, wodurch die Haut schnell zum Gefrieren gebracht werden kann, ohne daß — bei nicht zu langer Dauer — das Absterben einzutreten braucht. Auf die intensive Blässe folgt auch hier schnell starke Hyperämie (Bd. I, 117).

An der Schwimnhaut des Frosches hat C. Hastings⁹¹⁾ schon 1818 die Kontraktion der kleinen Gefäße durch Auflegen von Eis mit nachfolgender Erweiterung und Stillstand des Blutes beobachtet; genauere Angaben über die Arterien von Warmblütern s. bei O. Weber²⁾.

Wichtig sind die Ergebnisse der direkten Beobachtung der Wirkung der Abkühlung auf die kleinen Gefäße des lebenden Kaninchenpankreas durch Ricker und

Natus¹⁸⁾, die namentlich auch das Verhalten der Kapillargefäße berücksichtigten. Sie beobachteten, daß schon Abkühlung auf 20° deutliche Verengung der Strombahn durch Konstriktorenwirkung, Verlangsamung des Blutes, stärkere (bis auf 9°) Verschuß der kleinsten Arterien und des Kapillarnetzes zur Folge hatte. Plötzliche Abkühlung auf 15° bewirkte sofortige Verengung, länger dauernde (22—15°, 30 Min.) Verschuß. Die Verengung blieb stundenlang bestehen, solange die Kälte einwirkte, und verschwand bei Erwärmung auf 32°. Auch an den Venen trat Verengung, aber in weit geringerem Grade und nicht immer ein.

Elektrizität. Die längst bekannte Kontraktion der kleinen Arterien durch Elektrizität wurde experimentell am Froschmesenterium schon durch Wedemeyer^{90a)}, sodann durch Ed. und E. H. Weber^{90b)} nachgewiesen. Eine Einwirkung auf die Kapillaren wurde nicht beobachtet. Auf länger dauernde Kontraktion folgte sodann Erweiterung in Arterien und Venen, als Ausdruck einer Erschöpfung oder Lähmung der Gefäßwand oder, wie man jetzt sagen würde, des neuro-muskulären Apparates.

2. Chemische Einwirkungen.

Die gefäßverengernde Wirkung verschiedener chemischer Substanzen (Terpentin, Spiritus, Essigsäure) hat bereits Hastings an der Schwimmhaut des Frosches beobachtet.

Unter den zahlreichen Stoffen, die Anämie durch Kontraktion der Gefäße hervorrufen, hat das **Adrenalin** die größte Bedeutung nicht bloß in theoretischer, sondern auch in praktischer Hinsicht gewonnen, da seine lokale Applikation schon in sehr geringer Menge in kürzester Zeit eine vollständige Blutleere des Teiles zur Folge hat. Das Adrenalin bildet dadurch in Verbindung mit kleinen Dosen anästhesierender Substanzen ein äußerst wichtiges Mittel der Lokalanästhesie (Braun²⁷⁾ Löwen⁹⁵⁾). Die Frage, ob das Adrenalin durch Vermittlung der Gefäßnerven oder direkt auf die glatten Muskelfasern einwirkt, wurde von verschiedenen Seiten nicht übereinstimmend beantwortet (siehe darüber Boehm, Bd. I, S. 267); nach den neueren Untersuchungen schien es aber doch sicher, daß es auf die Endigungen der sympathischen vasomotorischen Nerven wirkt (Brodie und Dixon, Fr. Pick⁹⁵⁾, Biedl¹⁰⁰⁾, Wiechowski^{36a)}). Lichtwitz und Hirsch¹⁰⁰⁾ erzielten indes volle Adrenalinwirkung an den Ohrgefäßen trotz der Einwirkung durch Exstirpation des Ganglion supr. und des N. auricularis. Biedl und Reiner³⁶⁾ erhielten durch lokale Zuführung von Nebennierenextrakt zu den Gehirngefäßen zerebrale Anämie durch aktive Kontraktion der Gefäße, Blässe, Volumabnahme des Gehirns, verbunden mit Erhöhung des Zirkulationsdruckes, Verminderung der Ausflußmenge des venösen Blutes. Im übrigen sei hier auf die ausführliche Darstellung bei Biedl verwiesen.

Die direkte Beobachtung der Suprareninwirkung auf die Gefäße, teils bei lokaler Applikation (Irrigation mit verschiedenen konzentrierten Lösungen), teils bei Injektion in die Bluthahn ergab nach Natus⁹⁾ sofortige stärkste Konstriktorenreizung, die sich nach kurzem Bestehen abschwächte; Verschuß der Arterien und Kapillaren. Verengung der Vene, in der das Blut stillstand; nach einmaliger Einwirkung einer sehr starken Lösung wurden die Kapillaren von den an Enge abnehmenden Arterien mit stagnierendem Blute gefüllt; auch in den Venen kam es zum Verschuß durch Pfropfbildung.

Auch Physostigmin hatte nach dem genannten Autor in allen angewandten Konzentrationen (0,01—0,1%) starke sofortige Verengung der Arterien und Kapillaren, Verlangsamung des Blutstroms in den Venen zur Folge. In ähnlicher Weise wirkten verengend auf die Arterien und Kapillaren, wenn auch mit verschiedenen Modifikationen, Kochsalz in stärkerer Konzentration und bei starker Verdünnung, destilliertes Wasser, Jodkali, Arsen, Sublimat, Silbernitrat, Alkohol (5—15%), Atropin, Kokain.

Weniger klar liegen die Verhältnisse bei der Wirkung des Ergotins, dem man früher bekanntlich hochgradig gefäßverengernde Kraft zugeschrieben hat, worauf die sehr verbreitete Anwendung zur Stillung von Uterinblutungen beruhte. Sicher ist die Entstehung von Nekrosen peripherischer Teile bei der Mutterkornvergiftung, beim Menschen Nekrose der Zehen, der Füße und anderer Teile, mit Störungen der Sensibilität (Kriebelkrankheit), bei Hühnern Nekrose des Kammes, der Bartlappen, der Flügel, die den Charakter ischämischer Nekrosen haben, und die nach Kobert¹⁰¹⁾ und Grünfeld^{102, 102a)} durch Sphacelinsäure hervorgebracht werden. In den Gefäßen der nekrotischen Teile finden sich hyaline Thromben (v. Recklinghausen⁵⁾ S. 349, Grünfeld), die sich sekundär in den kontrahierten Arterien bilden sollen, doch wird andererseits die Entstehung von Kontraktionen der kleinen Arterien durch Ergotin bestritten (siehe Boehm, Bd. I, S. 266). P. Ricker und Natus fanden, daß das „Secacornin“ in Lösungen von 0,2—3⁰/₀ als schwacher Reiz auf die Dilatoren wirkt (leichte Erweiterung), bei höherer Konzentration als stärkerer Reiz (Konstriktorenwirkung), in Lösungen von 25—100⁰/₀ als stärkster Reiz (Aufhebung der Reizbarkeit der Konstriktoren, Verlangsamung und Stillstand des Blutes). Nach Injektion in die Blutbahn trat sehr rasch Verengung ein.

3. Angiospastische Anämie zentralen oder peripheren Ursprungs.

Primär kann die Erregung des Vasomotorenzentrums durch spezifische Einwirkungen verursacht werden (Gifte, z. B. Strychnin, durch CO₂-Anhäufung bei der Asphyxie u. a.), reflektorisch durch peripherische Reize.

Die „Anämie“ durch Vasomotorenreizung vom Zentrum aus betrifft in erster Linie die Haut, die durch ihre verschiedene Durchströmung mit Blut zu dem wichtigsten Werkzeug für die Regulierung der Körpertemperatur (physikalische Regulierung Rubners) wird. Zweifellos besteht ein gewisser Gegensatz zwischen dem Verhalten der oberflächlichen Gefäße und dem der inneren Organe der Brust- und besonders der Bauchhöhle (Splanchnicusgebiet), indem die Anämie der ersteren mit einer stärkeren Blutfülle der letzteren einhergeht (Dastre-Morats Gesetz). Die Blutfülle der Skelettmuskeln steht in direktem Zusammenhang mit ihrer Tätigkeit (s. unten).

Eines der wichtigsten Beispiele der durch zentrale Erregung verursachten Anämie ist die der Haut infolge der Kontraktion der kleinen Arterien im Fieberfroste. Wie man mit einiger Sicherheit annehmen kann, wird die Reizung des Vasomotorenzentrums durch die im Blute zirkulierenden pyrogenen Substanzen herbeigeführt. Nach Ablauf des Frostes tritt umgekehrt Erweiterung der Hautgefäße, vermehrtes Zuströmen nach der Körperoberfläche unter gesteigerter Wärmeabgabe, oft mit Schweißausbruch ein.

Eine lokale Anämie kann durch krampfartige Arterienkontraktion an äußeren, zweifellos also auch an inneren Teilen veranlaßt werden. Wohl das prägnanteste Beispiel einer solchen ist der schon von J. Chr. Reil¹⁰³⁾ beschriebene „tote Finger“ (doigt mort), eine plötzlich auftretende Anämie eines oder auch mehrerer Finger infolge einer geringfügigen Kälte Wirkung (Händewaschen) oder einer psychischen Erregung; der Finger wird plötzlich weiß, kühl, unempfindlich, pulslos, zuweilen auch mit Schweiß bedeckt; nach kürzerer oder längerer Zeit kehrt der ursprüngliche Zustand wieder, zuweilen unter schmerzhaften Empfindungen (Winiwarter¹⁰⁴⁾ Charrin¹⁰⁾). Die Affektion kommt wohl nur bei Individuen (besonders weiblichen Ge-

schlechts) mit leicht erregbarem Vasomotorensystem vor (Nothnagel^{103a}). Der Zustand der einfachen Anämie oder Ischämie, der von den französischen Autoren nicht ganz zutreffend als „lokale Synkope“ bezeichnet wird, kann in den der venösen Stase mit livider Färbung, heftigen brennenden und ausstrahlenden Schmerzen, vollständiger Gefühlslosigkeit, endlich Blasenbildung und Gangrän übergehen („lokale Asphyxie“ Boyer).

In diese Kategorie der **vasomotorischen Neurosen** (Cahen^{104a}) gehören die merkwürdigen Fälle von **symmetrischer Gangrän** der Finger beider Hände, der Zehen, zuweilen auch der Nasenspitze, der Ohrläppchen, seltener auch anderer Teile, die zuerst eingehender von Maurice Raynaud geschildert und daher unter seinem Namen bekannt ist. Raynaud¹⁰⁵ erklärte auch zuerst die Entstehung der eigentümlichen Erscheinung durch Annahme einer vasomotorischen Störung, und zwar durch krampfartige Kontraktion der „Kapillaren“ (richtiger der kleinen Arterien) des Teiles infolge Reizung des Vasomotorenzentrums. Die Reihentolge der Erscheinungen besteht in der Synkope (Blässe), der Asphyxie (Zyanose) und endlich des Brandes mit Blasenbildung, Braunfärbung der Haut, Mumifikation. In einer weiteren Mitteilung fügte R.^{106a} noch die Beobachtung einer Kontraktion der Netzhautarterien (mit Venenpulsation) im Stadium der Zyanose bei zwei derartigen Fällen hinzu. Die Beobachtungen Raynauds sind in der Folge von vielen Seiten anerkannt und vervollständigt, eine Erklärung der eigentümlichen Erscheinung von der Mehrzahl der Autoren im wesentlichen angenommen worden, wenn auch O. Weber — jedenfalls nicht mit Recht — eine Kontraktion der kleinen Hautmuskeln als Ursache vermutet (P. Fischer¹⁰⁶), M. Weiß⁹⁷), Hoche-negg¹⁰⁵), Wintrarter¹⁰⁸), Charrin¹⁰⁹), Cassirer¹⁰⁹), Lubarsch^{109a})).

Die Entstehung der lokalen Asphyxie (Zyanose) erklärte R. in der Weise, daß der Krampf in den kleinen Venen bereits gehört sei, während er in den Arterien noch bestehe; die ersten sollten sich durch rückläufige Strömung stärker füllen. M. Weiß gilt ganz bestimmt an, in seinem sehr komplizierten Falle von teils symmetrischer, teils einseitiger Gangrän (Zehen, Wangen, Gesicht) mehrfach Kontraktion einzelner Venen des Fußrückens bei gleichzeitigen Auftreten der Zyanose beobachtet zu haben, also aufeinander, oben lie oder abwechselnde Kontraktion der Arterien (Ischämie) und der Venen (Zyanose). Stellenweise treten neben den teils blassen, teils zyanotischen Teilen auch plötzlich, schnell, aber langsam vorübergehende hellrote Färbungen auf, die auf einen Wiedereintritt von arteriellem Blut, also fluxionäre Hyperämie hindeuten. Diese roten Färbungen können sogar mit Schwellung, Schmerz und Hitzegefühl in gewissen Fällen länger anhalten wie in einem eigentümlichen von Goldstandt¹⁰⁹) mitgeteilten Falle, so daß zweifellos Übergänge zu den als „Erythromelalgie“ bezeichneten Zuständen vorkommen (Cassirer¹⁰⁹), Kreibich¹¹⁰), Eulenburg¹¹¹)), wie denn überhaupt die mit vasomotorischen, sensibeln, trophischen Störungen verlaufenden Zustände zentralen Ursprungs sich nicht scharf voneinander abgrenzen lassen. Selbstverständlich sind nicht alle Fälle von symmetrischer Gangrän zur Raynaud'schen Krankheit zu rechnen, so z. B. die bei Syphilis, syphilitische nicht selten vorkommende Gangrän (Morgagnische Krankheit; s. den Fall Hoche-negg¹⁰⁵), oder Gangrän bei doppelseitigem Verschuß von Arterien bei alten Leuten, oder in gewissen Fällen von „Neuritis“, Entartung peripherischer Nerven, sogenannter neurotrophischer Gangrän (Pitres und Vailard¹¹²)), wenn überhaupt die „Neuritis“ hier als primäre Veränderung aufzufassen ist, was zweifelhaft erscheint (s. Cassirer).

Die symmetrische Asphyxie und Gangrän kann sich im Anschluß an andere Erkrankungen entwickeln, so an Malaria (beide Wangen und Ohren, Nasenspitze, H. Fischer), an Typhus (symmetrische Stellen oberhalb der Brüste, an Oberarmen und Unterschenkeln, Schulz¹¹³), an Typhus exanthematicus (Ohren, Nase, Zehen, H. Fischer), an Urticaria (Lestig¹¹⁴)). Bei Kindern (s. Comby¹¹⁵)) und besonders Säuglingen ist die R'sche Kr. selten beobachtet. In einem von Beck¹¹⁴) mitgeteilten

Fälle bei einem sechsmonatlichen Mädchen fanden Klobisch¹¹⁰⁾ und B. Fischer hyperplastische Wucherungen der Arterien-Intima, jedenfalls von sekundärer Bedeutung.

Ob die Ursache der „angiospastischen“ Gangrän und ihrer Vorstadien immer zentral ist, ist zweifelhaft, dagegen scheinen die Fälle zu sprechen, in denen die Gewebsasphyxie wieder zurückgeht, sowie die neueren therapeutischen Erfolge von Noëbke¹¹⁴⁾ nach Behandlung mit tiefen Inzisionen und Ansaugung, wodurch die Wiederkehr der arteriellen Zirkulation sehr schnell herbeigeführt wurde. Immerhin können vorübergehende zentrale Einwirkungen stattgehabt haben.

Im übrigen sei hier auf die sehr eingehende Darstellung der Erkrankung bei Cassirer und die Monographie von Monro¹¹¹⁾ verwiesen.

Reflektorisch wird die Erregung des Vasomotorenzentrums durch periphere Reize, besonders durch Kälte hervorgerufen, während andererseits lokale Kälte Wirkung auf die äußere Haut vermehrte Blutfülle der inneren oft ganz entlegenen Teile zur Folge hat. Diese reflektorische Wirkung ist je nach der individuellen Empfindlichkeit sehr verschieden ausgebildet und hängt offenbar sehr von der Gewöhnung (Abhärtung) ab. Empfindliche Personen reagieren auf Abkühlung der Füße durch kaltes Wasser fast sofort mit allgemeinem Frostgefühl (Anämie der Haut) und stärkerem Zufluß des Blutes zu den inneren Organen der Brust- und Bauchhöhle und zum Kopf (Nasenschleimhaut) mit den Folgezuständen (sog. Erkältung), während andere davon fast gar nichts fühlen. (S. Bd. I, S. 130.)

Brown-Séquard und Tholozan¹¹⁵⁾ fanden, daß lokale Applikation der Kälte am einen Arm Kontraktion der kleinen Hautgefäße des anderen Armes hervorruft, eine Angabe, die später vielfach bestätigt und durch genauere, besonders plethysmographische Untersuchungen vervollständigt ist (U. Mosso^{116a)}, Winternitz¹¹⁶⁾, Wertheimer⁹⁶⁾ u. a., neuerdings Otf. Müller; über die früheren Angaben sei hier auf die Darstellung von Matthes¹¹⁷⁾ hingewiesen).

O. Müller¹¹⁸⁾ legte den Plethysmographen gleichzeitig an einen Arm und ein Bein an (gleichzeitig oder gekreuzt), während an den freien Extremitäten ein Bad von 5–10° C appliziert wurde. Im gleichen Moment sank das Volumen der beiden Extremitäten rapid. Analoge Wirkungen wurden auch durch Kälteapplikation an andere Stellen der Körperoberfläche erzielt, so daß Müller zu dem Schluß kommt, daß bei genügend starker Kältereizung einer beliebigen Stelle der Körperoberfläche eine Kontraktion sämtlicher Hautgefäße an den Extremitäten, wahrscheinlich auch an der übrigen Peripherie, auch der Muskelgefäße eintritt. Umgekehrt konnte Müller durch Trinken größerer Mengen kalten Wassers eine vermehrte Blutfüllung der peripherischen Teile nachweisen. Die Versuche sprechen zugunsten des Dastre-Moratschen Gesetzes vom Antagonismus der Innervation der Gefäße der Haut und der inneren Organe.

Es zeigte sich indes, daß der Antagonismus im Verhalten der Gefäße der Körperoberfläche und der inneren Organe keineswegs gleichmäßig ist.

Cohnheim und Roy^{118a)} konnten bereits die Verkleinerung der Niere infolge der Arterienkontraktion unter dem Einfluß der Erstickung, der Reizung peripherischer Nerven, des Strychnins, sowie der Reizung des zentralen oder peripherischen Stumpfes des Splanchnicus mit Hilfe des Onkometers nachweisen. Wertheimer⁹⁶⁾ erhielt durch Kälteapplikation auf den Bauch bei Kaninchen einerseits Erweiterung der Gefäße der Pia mater, Zunahme des Hirnvolums, andererseits starkes Absinken des Nierenvolums, Drucksteigerung in den Arterien.

Genauer konnte W. durch Bestimmung der Ausflußmenge aus der Nierenvene beweisen, daß die Nierengefäße durch ihre reflektorische Verengung

aktiven Anteil an der Steigerung des Aortendruckes nehmen. Anders verhielten sich die Extremitäten, denn der Druck in der Schenkelvene stieg nach Kälteapplikation am Rücken gleichmäßig mit dem Aortendruck, ebenso der Abfluß des Venenblutes und der Umfang der Extremität. W. schloß daraus, daß bei Kälteapplikation der Blutstrom in erhöhtem Maße den Muskeln zugeführt wird, die dabei zu vermehrter Funktion berufen sind. Diese Ergebnisse würden zweifellos gegen eine hämodynamische Deutung des Antagonismus sprechen.

Über analoge Zustände an inneren Organen ist beim Menschen begreiflicherweise wenig Sicheres bekannt, immerhin ist sicher, daß Gefäßgebiete z. B. des Magens, der Nieren, des Gehirns durch Vasomotorenerregung zeitweise anämisch werden können. Das häufige Auftreten von Magengeschwüren bei chlorotischen Individuen läßt sich wahrscheinlich (in einem Teil der Fälle) auf eine zeitweilige Anämie der Schleimhaut durch Kontraktion der Arteriae gastricae (an der kleinen Kurvatur) zurückführen, die die Nekrose der Schleimhaut zur Folge hat.

Die Entstehung der Magengeschwüre hat schon zu sehr zahlreichen Untersuchungen und Hypothesen Anlaß gegeben, auf die hier nicht im einzelnen eingegangen werden kann; daß eine primäre Zirkulationsstörung anzunehmen ist, die die Einwirkung des Magensaftes auf die Schleimhaut ermöglicht, ist wohl nicht zweifelhaft, jene kann aber in einer Blutung oder in einem ischämischen Zustand mit folgender Nekrose bestehen (Marchand¹²¹).

Die sehr häufig in der Magenschleimhaut vorkommenden, oft reihenförmig angeordneten kleinen flachen, scharfrandigen Schleimhautdefekte, die mit verschiedenen Namen belegt worden sind, werden gewöhnlich als gereinigte hämorrhagische Erosionen (Cruveilhier) gedeutet, mit denen sie auch meist zusammen gefunden werden. Beneke¹¹⁹), der für die blassen Geschwürcchen den Namen „Stigmata“, besser nach Chiari „peptische Erosionen“, eingeführt hat, ist der Ansicht, daß dieselben auf Kontraktionen der kleinen Arterien infolge von Reizung der Splanchnicusganglien zurückzuführen sind, und sucht dies auch mit Kobayashi¹²⁰) experimentell zu beweisen.

Immerhin muß es auffallen, daß Reizung von Ganglien mit Kontraktion der dadurch beeinflussten Arterien nur an einzelnen kleinen Stellen der Schleimhaut verstreute kleine Defekte erzeugen soll, bei denen überdies nicht sicher ist, wie viele davon wirklich aus einer einfachen ischämischen Nekrose, wie viele aus einer hämorrhagischen Infiltration hervorgegangen sind. Die Hervorbringung der letzteren ist mit verschiedenem Erfolg ebenfalls versucht (s. unten).

II. Die Hyperämie.

Vermehrte Blutfülle (Hyperämie) eines Teiles kann in zweierlei Weise zustande kommen.

1. Durch vermehrten Zufluß von arteriellem Blut bei gleichzeitig vermehrtem Abfluß. Es findet dabei also eine vermehrte Durchströmung mit Blut in der Zeiteinheit statt: **Fluxionäre oder aktive, arterielle Hyperämie, aktive Kongestion, Wallung, Anschoppung.**

2. Durch verminderten Abfluß bei erhaltenem oder auch vermehrtem Zufluß, sobald die Menge des zufließenden Blutes die des abfließenden übertrifft. Es findet dabei also eine verminderte Durchströmung des Teiles mit Blut in der Zeiteinheit statt. **Passive oder Stauungs-Hyperämie, venöse Hyperämie, passive Kongestion, Stagnation.**

1. Die aktive (arterielle, fluxionäre) Hyperämie.

Eigenschaften. Arteriell hyperämische Teile im lebenden Körper sind ausgezeichnet durch eine intensivere, aber helle Rötung (Scharlachröte), der Farbe des arteriellen Blutes entsprechend, das die kleinen Gefäße durchströmt. Am deutlichsten ist die Erscheinung an den äußeren Teilen (Haut, Schleimhäuten) beim Vergleich mit den normalen blässeren sichtbar; sie tritt in ähnlicher Weise an den freigelegten inneren Organen, besonders denen mit heller Eigenfarbe hervor. Die kleinen, bei normaler Zirkulation kaum oder gar nicht sichtbaren Arterien und Venen werden deutlich erweitert und stärker gefüllt, so daß eine große Menge von Gefäßen erscheint, die vorher nicht zu sehen waren (so z. B. an der Conjunctiva bulbi). Da die Haargefäße mit unbewaffnetem Auge nicht erkennbar sind, so macht starke Injektion der Kapillaren da, wo sie sehr reichlich sind, den Eindruck einer diffusen Rötung (Papillarkörper der Haut, Darmschleimhaut, graue Substanz des Gehirns). Die größeren Arterien erweitern sich ebenfalls, und zwar läßt sich die Erweiterung mit Zunahme der Hyperämie zentralwärts verfolgen durch deutlichere Pulsation, z. B. an den größeren Fingerarterien bei Hyperämie einer Endphalanx. Ferner setzt sich die Erweiterung auf die abführenden Gefäße fort.

Die vermehrte Durchströmung mit Blut setzt, abgesehen von der größeren Weite der Gefäße, auch eine vermehrte Stromgeschwindigkeit (vermehrtes „Gefälle“) voraus, welche dadurch bedingt sein kann, daß die Erweiterung auch zentralwärts in den größeren Arterien mit stärkerer Stromgeschwindigkeit stattfindet und diese in den weiteren Gefäßbahnen nicht in demselben Maße abnimmt wie in engen Gefäßen. Es scheint dies in Widerspruch zu stehen mit dem bekannten Satz, daß beim Übertritt der Flüssigkeit aus einem engeren Teil des Kanalsystems in einen weiteren Verlangsamung der Strömung eintreten muß. Doch bezieht sich das selbstverständlich nur auf den Fall, wo die Flüssigkeitsmenge die gleiche bleibt, während durch die erweiterte Arterie schon erheblich näher dem Zentrum eine vermehrte Blutmenge einströmt, die den Nachbararterien entzogen wird. Übrigens wird die Stromgeschwindigkeit in der Arterie wesentlich durch die Kontraktion der Wand (Tonus) beeinflusst; sie ist in einer Arterie mit gespannter Wand stärker als in einer solchen mit erschlaffter Wand; folglich kann auch ein erweitertes peripherisches Stromgebiet von einer relativ engen Arterie aus schneller mit Blut durchströmt werden als von einer weiten Arterie mit geringem Tonus.

Die Folge ist, daß das Blut auch aus den eröffneten Venen mit hellroter Farbe in größerer Menge abfließt, wovon man sich bei Venäsektionen an arteriell hyperämischen Teilen überzeugen kann.

Mit der stärkeren Durchströmung mit arteriellem Blute hängt die mehr oder weniger deutliche Vermehrung des Umfanges, die Turgeszenz des Teiles zusammen, die bei sehr gefäßreichen Organen einen sehr hohen Grad erreichen kann.

Dazu kommt eine stärkere Durchfeuchtung des Gewebes, die auf gesteigerte Durchlässigkeit der kleinen Gefäße hinweist und z. B. an dem stärkeren Glanz der geröteten Conjunctiva bulbi erkennbar ist.

Eine weitere wichtige Erscheinung ist die Temperaturerhöhung bei arterieller Hyperämie, die Folge der gesteigerten Wärmeabgabe von seiten des vermehrten arteriellen Blutstromes. Die Temperatursteigerung hyper-

ämischer Teile kommt jedoch im wesentlichen nur an der äußeren Körperoberfläche in Betracht, da es sich nur um eine relative Erhöhung im Vergleich mit den entsprechenden normalen Teilen handelt, deren Temperatur mehr oder weniger geringer ist als die des Blutes. In den inneren Organen, die einer stärkeren Abkühlung nicht ausgesetzt sind, fällt der Unterschied der Temperatur unter dem Einfluß der arteriellen Hyperämie ganz oder teilweise fort.

Selbstverständlich gilt auch die helle Rötung der arteriell-hyperämischen Teile nur für den Lebenden, da nach dem Tode die Farbe des Blutes in Arterien und Venen sehr bald die gleiche ist. Andererseits ist nicht außer Acht zu lassen, daß die ursprünglich an dem Lebenden und an der Leiche dunkel bläulichroten venös-hyperämischen Teile an der Körperoberfläche und besonders an den der Luft zugänglichen Schleimhäuten (Mund, Pharynx, Trachea) sowie an freigelegten und durchschnittenen blutreichen Organen auch an der Leiche durch nachträgliche Einwirkung des Luftsauerstoffes hellrot werden, was leicht zu Verwechslung mit arterieller Hyperämie führt.

Die größte Bedeutung für die Entstehung der arteriellen Hyperämie haben zweifellos die nervösen Einwirkungen (daher auch die Bezeichnung „neurotische Hyperämie“), die entweder in einer Lähmung der Vasomotoren (neuroparalytische Hyperämie) oder in einer Reizung der Dilatatoren bestehen können. Die Bezeichnung der letzteren als neurotonische Hyperämie (v. Recklinghausen) ist nicht ganz zweckmäßig, da es sich dabei um eine Hemmungswirkung, d. h. um eine Aufhebung oder Verminderung des Tonus der Gefäßwand handelt; besser dürfte irritative, neuro-erethische oder dilatatorische Hyperämie (Kreibich¹¹⁰⁾) sein.

Vor einer schematischen Abgrenzung der beiden Arten muß indes gewarnt werden, da in vielen Fällen die Entscheidung, welche von beiden vorliegt, überhaupt nicht sicher ist, und da besonders die Wirkung der Konstriktoren und der Dilatatoren im einzelnen Falle zeitlich und örtlich wechseln und sich miteinander kombinieren kann.

Eine **neuroparalytische Hyperämie** oder Kongestion kann durch Zerstörung oder Lähmung des Vasomotorenzentrums durch pathologische Veränderungen, durch Gifte, oder durch Unterbrechung der zentralen Leitungsbahnen (Durchschneidung oder Quetschung des Halsmarks) hervorgerufen werden.

Unter den Giften, denen eine lähmende Wirkung auf das Vasomotorenzentrum und dadurch eine Überfüllung großer Arteriengebiete, besonders im Bereiche der Splanchnici, mit starker Herabsetzung des allgemeinen Blutdruckes zukommt, sind die Toxine gewisser Infektionserreger von besonderer Wichtigkeit. Nachdem auf die Bedeutung der Vasomotorenlähmung zur Erklärung der früher fast ausschließlich als Folge von Herzschwäche gedeuteten Zirkulationsstörungen bei Infektionskrankheiten von mehreren Seiten hingewiesen worden war — ich erwähne hier namentlich Willey^{118a)} — konnte Romberg⁶⁴⁾ in Verbindung mit Paeßler^{65a, b)} den experimentellen Nachweis dieser Wirkung für die Bazillen der Diphtherie, die Pneumokokken und den *Bacillus pyocyaneus* liefern.

In ähnlicher Weise wirkt lokal die Durchschneidung der die Vasomotoren enthaltenden peripherischen Nerven, die Durchschneidung des Sympathicus am Halse (Cl. Bernard 1851), die Lähmung oder Durchschneidung der Splanchnici, des N. ischiadicus.

Ferner folgt eine neuroparalytische Hyperämie nicht selten auf eine vorausgegangene Verengung der Arterien (durch Reizung der Vasomotoren) oder nach temporärer Unterbindung (s. unten).

Indem in bezug auf die ältere Literatur über die Erweiterung der Gefäße nach Lähmung (Durchschneidung) der Vasomotoren auf die erwähnten zusammenfassenden Darstellungen verwiesen werden muß, seien unter den neueren Untersuchungen die von Lapinsky^{119a)} hervorgehoben, der nach Durchschneidung des N. ischiadicus (oder der motorischen Wurzeln) beim Frosch kurzdauernde Verengung der Schwimmhautgefäße der gelähmten Extremität beobachtete, die bald in eine langdauernde Erweiterung überging. Die Stromgeschwindigkeit sank dabei anfangs, um nach einigen Stunden zuzunehmen, dann aber nach einigen Tagen in Verlangsamung, Stagnation, träge Zirkulation überzugehen. Der lokale Blutdruck (der durch Gegendruck einer durch Wasser bei meßbarem Druck gespannten Membran bestimmt wurde) war im allgemeinen höher als im normalen Fuß, dann wechselnd, bald höher, bald niedriger, zum Teil von Nebenumständen, Bewegungen, Ernährung usw. abhängig.

Eine **irritative Hyperämie** (vasodilatatorische oder dilatatorische H. (Kreibich)) ist eine der häufigsten Erscheinungen mit allen Übergängen von vorübergehenden leichten Graden zu länger andauernden schweren Formen. Die ersteren gehören noch durchaus in den Bereich der Norm.

Die Hyperämie kann hervorgerufen werden

1. Vom Zentrum aus, bei Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarkes und bei solchen der spinalen, sympathischen und autonomen Ganglien.
2. Von der Peripherie aus, reflektorisch durch sensible Reize mechanischer, physikalischer, chemischer Art.
3. Durch Einwirkung chemischer Substanzen auf die erweiternden Gefäßnerven, zentral oder peripherisch.

Am häufigsten ist diese Hyperämie an der äußeren Haut und an den Schleimhäuten zu beobachten. Der leichteste Grad besteht in einer Rötung der Haut ohne Schwellung (Erythem); daran schließt sich, meist mit lebhaft juckender oder brennender Empfindung, Quaddelbildung durch Austritt seröser Flüssigkeit aus den Gefäßen (Urticaria), ferner können sich Ernährungsstörungen der Epidermis und Cutis, entzündliche Erscheinungen mit Blasenbildung, trübem Exsudat, selbst Nekrose der Cutis ausbilden (neurotische Gangrän).

Die ältere Annahme, daß in diesen Fällen eine Schädigung trophischer Nerven vorliege, ist nicht aufrecht zu erhalten, da ausschließlich trophische Nerven sich nicht nachweisen lassen. Jedenfalls bestehen aber sehr nahe Beziehungen zwischen der Gefäßinnervation und den trophischen Störungen der Gewebe, ähnlich wie zwischen jener und der Sekretionstätigkeit der Drüsen, die von besonderen Nerven beherrscht wird.

1. Vom Zentrum aus kann eine Hyperämie mit Dilatation der kleinen Gefäße durch psychische Einflüsse, also zweifellos von der Hirnrinde aus, wahrscheinlich durch reflektorische Erregung eines Dilatatorenzentrums hervorgerufen werden. Die Hyperämie kann sich auf ganz bestimmte, individuell sehr verschieden ausgedehnte Gebiete der Haut beschränken; das normale Beispiel ist die Schamröte, die sich entweder auf die Wangen beschränkt oder sich bei sensiblen Individuen mehr oder weniger auf benachbarte Teile verbreitet.

In ähnlicher Weise erklären sich wahrscheinlich die, besonders bei nervösen, namentlich hysterischen Individuen meist bald vorübergehenden roten Flecke an verschiedenen, nicht selten symmetrischen Körperstellen (auch *Taches cérébrales* genannt). Ähnliche werden auch bei Meningitis beobachtet. Die Hyperämie kann sich auch auf einen größeren Teil der Körperoberfläche verbreiten und halbseitig sein, wobei sie auch mit starkem subjektivem Hitzegefühl und leichter, objektiv nachweisbarer Temperatursteigerung verbunden sein kann. (Einen derartigen Fall erwähnt Wunderlich^{120a}.) Flüchtige, zuweilen auch einseitige Erytheme im Gesicht mit Temperatursteigerung an den Wangen und zuweilen an den Ohren bei geringen psychischen und körperlichen Anlässen werden nicht selten bei Basedowscher Krankheit beobachtet, wobei allerdings auch Erytheme vorkommen, die auf Lähmung des Sympathicus bezogen werden können (Sattler^{121a}). Eine ähnliche Bedeutung haben die bei der Menstruation nicht ganz selten auftretenden umschriebenen oder mehr diffusen Erytheme im Gesicht oder an anderen Teilen, die sich zuweilen zu schwereren, geradezu erysipelähnlichen Schwellungen mit Blasenbildung steigern und habituell auftreten können (Oppel¹²²). Angeblich können derartige Erytheme mit ihren Folgezuständen auch durch Suggestion bei reizbaren Individuen hervorgerufen werden (Kreibich); die Hyperämie kann sogar in solchen Fällen zur Exsudation und der Bildung von roten Quaddeln führen.

Auch die bei organischen Hirnkrankheiten vorkommenden Fälle können mit blasiger Abhebung der Epidermis einhergehen. (Bei einem in komatösem Zustand befindlichen Manne mit multiplen Gehirn-Cysticerken in der Biermerschen Klinik in Breslau sah Verf. große Pemphigusblasen, die ohne jede lokale Verletzung auf der linken Hand entstanden waren.)

Auch in den merkwürdigen, von Landgraf¹²³) mitgeteilten Fällen (lupusartiges Exanthem am Oberschenkel entsprechend dem Verlauf der Hautnerven, seit dem ersten Lebensjahr bei einem 27jährigen Mann; akutes pemphigusartiges Exanthem an der Hand und den Vorderarmen bei einem 15jährigen Mädchen aus blitzartig auftretenden hochroten Flecken) handelte es sich augenscheinlich um ähnliche Angioneurosen im Bereiche der Hautnerven ohne bekannte Ursache. Während ein Teil der akuten scharlachartigen Erytheme (z. B. im Puerperium) auf Bakterieninfektion beruht (v. Recklinghausen⁵) S. 24), traten solche, in gewissen Fällen sogar mit nachfolgender Desquamation der Epidermis, auch habituell auf (Bostroem¹²⁴), v. Recklinghausen⁵)).

Die akute Hyperämie mit Gefäßerweiterung kann in chronische Zustände übergehen, wie bei der merkwürdigen als Erythromelalgie bezeichneten Affektion (s. oben). Die arterielle Rötung kann ihren Charakter ändern und durch anhaltende Dilatation der kleinen Gefäße der Haut in eine gleichmäßig blaurote Färbung übergehen, in der hier und da hellrote Flecke auftreten. Auch die Schleimhäute nehmen an der diffusen Rötung durch Gefäßdilatation teil, wodurch Blutungen entstehen können (Landgraf¹²³)).

Von den erkrankten spinalen Ganglien aus werden dem Verbreitungsgebiete der Nerven entsprechende dilatatorische Hyperämien, die in kurzer Zeit zu Herpesbildung führen, ausgelöst (Herpes zoster, v. Bärensprung¹²⁵), Kreibich u. a.). Nach der Auffassung des letzteren handelt es sich hierbei um eine reflektorische Reizung des Sympathicus vom Spinalganglion aus und Fortleitung auf die Gefäßnerven.

2. Reflektorische Hyperämie durch mechanische und chemische Reize. Schmerzhafte Reizung sensibler Nerven ist sehr oft von schnell eintretender Hyperämie der ganzen Nachbarschaft begleitet, wie z. B. bei Zahnschmerz, Trigeminusneuralgie mit starker Rötung und Schwellung der Gesichtshaut, der Mundschleimhaut; die häufige Rötung der Ohrmuschel bei Schnupfen erklärt sich ebenso; ferner das nach Operationen (Katheterismus) zuweilen auftretende akute Erythem („Rash“).

Geringe mechanische Hautreize genügen bei sehr sensiblen Individuen zur Erzeugung einer intensiven Hyperämie an der betroffenen Stelle, die bis zur Quaddelbildung durch vermehrte Transsudation aus den erweiterten Hautgefäßen führen kann (auch als *Urticaria graphica*, *Dermographia*).

Besonders charakteristisch ist die sehr schnell eintretende Rötung der Conjunctiva, die jeder sensibeln Reizung der Hornhaut folgt, sei sie durch mechanische Ursachen (Reibung, kleine Fremdkörper oder sonstige oberflächliche Verletzungen) oder durch chemische Einwirkungen (Ätzung) hervorgerufen. Fast momentan folgt die stärkere Füllung der kleinen Gefäße in der Umgebung der verletzten Stelle; sehr zahlreiche Gefäßchen treten wie mit einem Schläge auf.

Eine direkte Einwirkung auf die Gefäßwand selbst, an die man bei Anwendung chemischer Substanzen denken könnte, ist bei mechanischen Läsionen vollständig ausgeschlossen; der ganze Vorgang macht durchaus den Eindruck einer Reizwirkung, die durch die Schädigung der zahllosen feinen sensibeln Nervenendigungen der Hornhaut ausgelöst wird, so daß man nur an eine reflektorische Erregung der Dilatatoren denken kann.

3) Hyperämie durch chemische Einwirkungen auf dem Blutwege. Eine große Zahl von toxischen Substanzen wirkt oft schon in minimaler Menge bei der Verbreitung durch die Zirkulation, und zwar augenscheinlich durch Vermittlung der Gefäßnerven. Das geht schon mit Sicherheit aus der oft höchst merkwürdigen Idiosynkrasie gegenüber solchen teilweise chemisch ganz unbekannten, teils auch bekannten Stoffen hervor. Genügt doch bei empfindlichen (jungen weiblichen) Individuen oft schon eine minimale Menge Alkohol, um in kürzester Zeit eine intensive Röte des Gesichts mit starkem Hitzegefühl, Klopfen der Arterien hervorzurufen.

Bekannt ist die außerordentlich große Empfindlichkeit vieler Menschen gegenüber gewissen Nahrungsmitteln (Eier, Erdbeeren, Krebse), die schon in ganz geringer Menge genossen die heftigste *Urticaria* hervorrufen. Besonders hohe Grade dieser Affektion, bei der sich die Rötung und Schwellung der Haut des Kopfes und Gesichts in kürzester Zeit bis zur Unkenntlichkeit steigerte, sind schon vor langen Jahren als Folge des Genusses von Mießmuscheln (*Mytilus edulis*) beobachtet worden (Behrens¹²⁶) berichtet im J. 1735 über eine schwere Erkrankung an sich und anderen).

Heidenhain¹²⁷) glaubte, diese Erscheinungen der Hyperämie und vermehrten Transsudation durch eine spezifische Einwirkung der genannten Stoffe auf die Wand der kleinen Gefäße erklären zu können, doch entsteht diese gesteigerte Durchlässigkeit sehr wahrscheinlich durch Vermittlung der Dilatatoren. Eine Lähmung der Vasokonstriktoren allein würde sie kaum erklären; die Reizung der gefäßerweiternden Nerven überwiegt aber die Wirkung der Konstriktoren; wie weit die erstere die Endothelzellen der Kapillaren beeinflußt, ist nicht genau bekannt, doch ist ein solcher Einfluß wahrscheinlich, wenn man die große Analogie der Tätigkeit der Kapillarendothelien mit sezer-

nierenden Zellen berücksichtigt. Ich verweise hier auf die Bedeutung der „Kapillargifte“ (Heubner¹²⁸) für die Hämorrhagie (s. unten).

(Weidenfeld¹³²) nimmt zwei verschiedene Arten der Reizbarkeit der Kapillaren an, eine, die Kontraktion zur Folge hat, durch Vermittelung der (fraglichen) S. Mayerschen Zellen (s. o.), die andere, die durch Reizung der Endothelzellen vermehrte Absonderung von Flüssigkeit hervorruft.)

Bei der großen Zahl anderer Rubefacientia ist eine direkte Einwirkung auf die Wand der kleinen Gefäße nicht ausgeschlossen, aber die reflektorische Erregung der Dilatoren auch hier wahrscheinlicher, da diese Stoffe, wie das Gift der Brennesseln und vieler anderen ähnlich wirkenden Pflanzen, die Gifte der Insekten, Spinnen, Nesselquallen, Kröten und Salamander zunächst die sensibeln Nerven der Haut affizieren. Überall besteht ein sehr inniger Zusammenhang zwischen der Reizung dieser Nervenendigungen und der der Gefäßnerven, ein Ausdruck der allgemeinen Anpassung der Zirkulation an die den Organismus schädigenden Einwirkungen.

Diese Vorgänge erscheinen in einem ganz anderen Lichte seit dem Bekanntwerden der höchst merkwürdigen, von P. Richet¹²⁹) als **Anaphylaxie** (Überempfindlichkeit) bezeichneten und eingehend untersuchten Phänomene; den Ausgang bildeten die bereits erwähnten tierischen und pflanzlichen Gifte von Aktinien, Mießmuscheln, Euphorbiaceen, die in gereinigtem Zustande schon in minimaler Menge eigentümliche Vergiftungserscheinungen, Dyspnöe, Erbrechen, blutige Diarrhöen hervorrufen, deren Hauptcharakteristikum die kongestive Hyperämie, besonders der Schleimhaut des Magens und Darmkanals bildet, die Veranlassung, jene Stoffe als „Kongestine“ (Richet) (Mytilokongestin usw.) oder als „Vasodilatine“ (Krauß-Biedl¹³¹)) zu bezeichnen. Die Kongestine besitzen z. T. in hohem Grade die Fähigkeit, „anaphylaktisch“ zu wirken, d. h. bei wiederholtem Gebrauch eine hochgradige Überempfindlichkeit zu erzeugen. Sie teilen diese Eigenschaft mit vielen eiweißhaltigen Körpern (Hühnereiweiß, Kuhmilch), namentlich auch mit gewissen Stoffen des körperfremden Blutserums, die auf diese Weise die Erscheinungen der Serumkrankheit, Erythem und Urticaria, aber auch schwere, selbst plötzlich tödliche Folgen der Überempfindlichkeit (Kollaps, Herzlähmung) nach sich ziehen (E. Moro¹³⁰)).

Andere toxische Substanzen rufen teils durch ihre Wirkung auf die Zentren, teils auf die Nervenendigungen Hyperämie, Dilatation der Gefäße hervor (Alkohol, Amylnitrit (vgl. darüber Meyer-Gottlieb)).

Die große Gruppe der sogenannten ätzenden Gifte ist dadurch ausgezeichnet, daß sie bei geringerer Konzentration und oberflächlicher Einwirkung auf Haut und Schleimhäute Hyperämie, bei intensiverer Wirkung Nekrose mit reaktiver Entzündung hervorrufen.

Hier muß die Wirkung auf die Nervenendigungen der Gefäßwand von der direkten Schädigung der letzteren und der koagulierenden Wirkung auf das Blut (toxische Stase) getrennt werden.

C. Andere Formen der Hyperämie teils paralytischer teils irritativer oder unbestimmter Natur.

1. Hyperämie durch physikalische Einwirkungen.

Thermische Ursachen. Es ist bekannt, daß Wärme eine Ausdehnung der Gefäße, also Hyperämie zur Folge hat. Dies ist der Fall bei allgemeiner

Erhöhung der Lufttemperatur, in noch höherem Maße bei Anwendung anderer Medien mit besserem Wärmeleitungsvermögen, Flüssigkeiten und fester Körper oder der strahlenden Wärme.

Während heiße Luft nach den Beobachtungen von Bier¹³³⁾ bei einer Temperatur von etwa 70° bei längerer Einwirkung nur geringe Rötung des Armes hervorrief, war die Rötung bei 80—100° sehr erheblich, bei Erhitzung bis an die Grenze des Erträglichen (etwa 114°) ganz gewaltig und gleichmäßig (l. c. S. 50). Eintauchen des Fingers oder des Kaninchenohres in warmes Wasser von etwa 50—55° hat dagegen schon nach wenigen Minuten starke Rötung, bei längerer (etwa 10 Minuten anhaltender) Einwirkung schon entzündliche Veränderungen zur Folge.

Bereits Hastings⁹¹⁾ fand bei einer Minute langer Anwendung von Wasser von 44—46° C auf die Froschschwimmhaut den Blutlauf beschleunigt, die Gefäße etwas zusammengezogen, nach nochmaliger Wiederholung dagegen alle Gefäße sehr erweitert, das Blut darin angehäuft, die Kügelchen nicht zu unterscheiden, sehr langsam bewegt — also das Bild der Stase.

Lewaschew⁹²⁾ erhielt bei Durchströmungsversuchen an abgetrennten Extremitäten (Hund) bei erhöhter Temperatur des Blutes Erweiterung der Gefäße, Beschleunigung der Ausflußgeschwindigkeit; bei sehr hoher rasch ansteigender Temperatur anfangs Verengung, dann starke Erweiterung bis zur Vernichtung der Erregbarkeit. Da die Versuche an toten Extremitäten nicht mehr gelangen, konnte es sich nicht um eine physikalische Einwirkung auf die Gefäßwand handeln, andererseits auch nicht um eine zentrale Innervationsstörung, sondern wahrscheinlich (in Übereinstimmung mit den Versuchen von Goltz¹⁴⁾ und Bernstein¹⁵⁾) um eine Einwirkung auf den peripheren neuromuskulären Apparat („periphere Zentren“).

Grützner^{133a)} hat bereits (1878) den wichtigen Nachweis erbracht, daß Erwärmung eines peripherischen Nerven (Ischiadicus) auf etwa 50° C eine Erweiterung der Hautgefäße der Extremität mit Erwärmung der Pfote um 1—3° hervorruft.

Mislavsky und Bystrenine^{133b)} konnten diese Angabe durchaus bestätigen, aber auch (gegen Grützner) für den N. lingualis; sie betrachten die thermische Reizung (bei 52—53° C) als spezifisch für die Vasodilatoren im allgemeinen; auch die thermische Reizung der hinteren Wurzeln, in denen die Dilatoren für die hinteren Extremitäten verlaufen, ergab plethysmographisch ein deutlich positives Resultat, wodurch zugleich die doppelsinnige Leitung der hinteren Wurzeln bestätigt wird.

Burdach¹³⁴⁾ sah nach Erwärmung mit dem Brennglas, Gärtner^{134a)} bei Bestrahlung durch Bogenlicht Erweiterung der Gefäße, Biedl¹³⁵⁾ durch Applikation von warmer Kochsalzlösung auf das freigelegte Mesenterium des Frosches anfangs Verengung, dann Erweiterung der Arterien eintreten.

Ebenso beobachteten Peter und Kapferer¹³⁶⁾ an der Froschschwimmhaut bei Applikation von Wasser von 34—36° C zunächst sehr starke Verengung, besonders der kleinen Arterien mit Verlangsamung der Zirkulation, die aber schon nach sehr kurzer Zeit (selten erst nach 1—2 Minuten) in Erweiterung überging. In der Regel kam noch ein mehrmaliger Wechsel zwischen Anämie und Hyperämie zustande, dann dauernde Hyperämie, die durch Abkühlung wieder schwand. Bei Temperatur über 40° trat gewöhnlich vollständige Stase ein. Da diese Veränderungen sowohl nach der Durchschneidung des N. ischiadicus als auch des Rückenmarks — selbst nach zwei Wochen — erhalten blieben, ist eine direkte Beeinflussung des peripheren tonusfähigen Apparates durch die Temperaturveränderung wahrscheinlich.

Ricker und Natus¹⁵⁾ fanden bei ihren mehrfach zitierten Berieselungsversuchen am lebenden Kaninchen beim plötzlichen oder allmählichen Übergang zu einer Temperatur von 44–46° Erweiterung der Strombahn und Beschleunigung des Blutstroms, während plötzliche Steigerung auf 48–50° entweder nach kurzer Erweiterung oder sofort stärkste Verengung der Arterien und der Kapillaren bis zum Verschuß herbeiführte; bei fortgesetzter Einwirkung Beschleunigung, dann Verlangsamung, Stillstand (Stase).

Die Veri. nahmen an, daß bei schwacher Reizung zuerst allein die Dilatoren betroffen werden; wird bei längerer Dauer der Reiz unwirksam, so tritt der Einfluß der normalerweise erregten Konstriktoren wieder ein; bei stärkerer Einwirkung überwiegt die Konstriktorenreizung. Den Übergang der Verengung in allgemeine Erweiterung betrachten die Veri. als Folge einer (sekundären) Dilatorenreizung, deren Reizbarkeit die der Konstriktoren überdauert. Inles kann es sich hier wohl auch um eine Lähmung der letzteren handeln. Auffallend ist, daß die Arterien und Kapillaren sich nicht übereinstimmend verhalten, daß z. B. die letzteren erweitert bleiben, während die ersteren bereits wieder verengt sind.

Zu erwähnen sind an dieser Stelle auch die plethysmographischen Versuche von Sarah Amitin¹³⁷⁾ am eigenen Arm. Eine Wassertemperatur von 33° C erwies sich als die neutrale; bei Steigerung auf 41–43° C trat Schwellung, Rötung und Hitzegefühl auf, doch ohne Schmerzempfindung; bei Abkühlung auf die vorherige Normaltemperatur war die Kontraktion der Gefäße sehr stark und rasch, ein Beweis, daß diese Gefäße durch die Temperaturerhöhung schlaff, aber nicht gelähmt waren; auch psychische Einwirkungen hatten Kontraktion zur Folge; die Vasokonstriktoren blieben also noch erregbar, was ganz im Einklang mit den vorher erwähnten Versuchen steht.

Daß auch die **Kälte** eine aktive Hyperämie hervorruft, die auf die anfängliche Anämie durch Verengung der kleinen Gefäße folgt, ist allgemein bekannt; die frische Rötung der Wangen, der Nase, der Ohren und Hände in der kalten Winterluft, im kalten Winde ist eine alltägliche Erscheinung. Bei längerer Dauer und sehr intensiver Kälte kann die helle Rötung in ein mehr bläuliches Kolorit übergehen, ein Zeichen, daß die Zirkulation eine Änderung erlitten hat.

Daß die Rötung dadurch zustande kommt, daß eine Erschlaffung der Gefäßwände eintritt, ist zweifellos. Es ist aber auch hier anzunehmen, daß die Erweiterung von den kleinen oberflächlichen Gefäßen auf die größeren zuführenden Stämmchen übergeht, da nur auf diese Weise eine intensive arterielle Rötung zustande kommen kann.

Die Hyperämie hat augenscheinlich hier die Bedeutung einer reaktiven Erscheinung, die zunächst den Effekt einer intensiveren Durchströmung, also auch einer vermehrten Wärmezufuhr zur Oberfläche hat, welche die das Gewebe schädigende Einwirkung der intensiven Kälte aufheben kann. Noch gesteigert wird die Hyperämie und das äußere Hitzegefühl durch Übergang in ein wärmeres Medium, z. B. durch das Betreten eines geheizten Raumes, wodurch augenscheinlich die Erschlaffung der Gefäßwand noch gesteigert wird.

Am intensivsten wird die Hyperämie durch Anwendung sehr niedriger Kältegrade, die ein vollständiges Gefrieren der Teile zur Folge haben, wobei also die direkte schädigende Einwirkung der Kälte auf die Gefäßwände und die übrigen Gewebe außer Zweifel steht (siehe Marchand, Bd. I, S. 115 Rischpler¹³⁵⁾, Ritter¹³⁹⁾). Bringt man das Kaninchenohr in einer Kältemischung (z. B. bei –12 bis –20°) oder durch Äther- oder Kohlensäurenebel zum Gefrieren, so tritt sehr bald nach dem Auftauen des anfangs rein weißen Ohres eine diffuse Rötung durch stärkere Füllung der Gefäße ein, die sehr bald äußerst intensiv wird und sich weit über die Grenze des erfrorenen Teils

bis an die Wurzel des Ohres ausdehnt. Außer der diffusen Rötung der Haut sind die größeren Arterien und Venen sehr stark erweitert. An die Rötung schließt sich sehr bald starke Schwellung durch seröse Transsudation und blasige Abhebung der Epidermis an, das Bild einer intensiven akuten Entzündung, die sich durch nichts von der durch Anwendung heißen Wassers entstandenen unterscheidet. Dementsprechend ist auch die Temperatur des Ohres gegenüber der des gesunden erheblich erhöht. Dieselben Veränderungen beobachtet man an einer in einer Kältemischung hart gefrorenen Extremität oder an anderen Teilen.

Ist in diesen Fällen die Hyperämie durch Erschlaffung der Gefäßwand bis zur heftigen akuten Entzündung gesteigert, so sehen wir in anderen Fällen nach oft wiederholter Einwirkung geringerer Kältegrade anhaltende Rötung, meist auch mit deutlicher Schwellung sich entwickeln, am deutlichsten an den der Kälte am meisten ausgesetzten peripherischen Teilen, der Nase, den Fingern, Zehen.

Hier spielen individuelle Verschiedenheiten eine große Rolle, die sich kaum anders als durch eine verschiedene und allmählich gesteigerte Empfindlichkeit der Vasomotoren erklären lassen. Viele, besonders etwas anämische meist jüngere Individuen reagieren schon auf relativ geringe Kältegrade durch Bildung der bekannten intensiv roten, stark juckenden und sich heiß anfühlenden, leicht blutenden Anschwellungen der Haut (Frostbeulen, Perniones), die gewohnheitsmäßig wiederkehren und sich ebenfalls zu akut entzündlichen Zuständen steigern können.

Es handelt sich auch hier also um eine vasomotorische Neurose (Angioneurose) im Anschluß an die wiederholte Kältewirkung.

Hyperämie durch **Lichtwirkung** ist nicht mit der durch Temperaturerhöhung verursachten zu verwechseln — eine Teilerscheinung des sogen. Sonnenbrandes (Erythema solare), aber ähnlich auch durch elektrisches Licht hervorgerufen. Die Hyperämie ist als Reaktion auf die Reizung der Nervenendigungen der Epidermis durch die ultravioletten Strahlen (Unna¹⁴⁰) aufzufassen, eine direkte Einwirkung auf die Wand der kleinen Gefäße nicht wahrscheinlich. An die Hyperämie schließen sich auch hier die bekannten entzündlichen Erscheinungen, Schwellung, Blasenbildung (s. Aschoff, Bd. I, S. 155). In gleicher Weise ist die Hyperämie der Konjunktiva durch Einwirkung des elektrischen Lichtes aufzufassen, wobei allerdings auch die Blendung eine Rolle spielt (Ophthalmia photoelectrica, s. Birch-Hirschfeld¹⁴¹). Eine ähnliche Bedeutung hat die Hyperämie durch Einwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen (Birch-Hirschfeld^{141a}).

Hyperämie durch **Elektrizität**. Während unter der direkten Einwirkung schwächerer Ströme oder elektrischer Entladungen auf die Muskulatur der Arterien oder auf die Vasomotoren Kontraktion, Verengerung der Arterien eintritt, haben starke Ströme schon momentan, schwächere nach längerer Dauer Hyperämie zur Folge, die sich durch Lähmung der Gefäßwand erklärt. Dahin gehört die intensive Rötung der Haut, die in Form von Flecken und Streifen auftritt und besonders nach Blitzschlag die eigentümlich verästelten „Blitzfiguren“ bildet. Diese werden oft als „Verbrennungen“ infolge der Hitze Wirkung aufgefaßt, die ja tatsächlich auch oft genug einen sehr hohen Grad erreicht, z. B. an Stellen, wo der Blitz oder eine Starkstromentladung einen metallischen Leiter in der Kleidung trifft, oder wo eine unmittelbare Berührung der Körperoberfläche mit einer Starkstromleitung stattfand, die nicht bloß Hyper-

ämie, sondern auch Blasenbildung und tiefgreifende Nekrose zur Folge hat. Bei den Blitzfiguren handelt es sich meist um einfache Rötung durch Ausdehnung der kleinen Hautgefäße (siehe Jellinek^{141c}), Aschoff, Bd. I, S. 187), zu der wohl auch oberflächliche Nekrose und Diffusion von gelöstem Blutfarbstoff hinzutritt.

2. Die entzündliche Hyperämie.

Eine der wichtigsten Arten der fluxionären Hyperämie ist die, welche den akuten **Entzündungsprozeß** einleitet und die von alters her unter den Kardinalsymptomen dieses Prozesses angeführte Rötung (Rubor) bedingt.

Wenn auch an dieser Stelle auf die Entzündung als solche nicht näher eingegangen werden kann, so erfordert doch die Bedeutung dieses wichtigen Faktors eine Erörterung.

Die Ansichten über das Wesen und die Entstehung der entzündlichen Hyperämie haben im Laufe der Zeit zwischen den extremen Gegensätzen geschwankt. Bald schrieb man die Entzündungsröte einem vermehrten Zufluß, also einer aktiven Hyperämie, bald dem Gegenteil, einem erschwerten Abfluß, also einer Stauung des Blutes zu. Die Strömung in den Gefäßen sollte beschleunigt, nach anderen dagegen bis zum Stillstand (Stase) verlangsamt sein; die Hyperämie sollte nach den einen durch Veränderung der Gefäße, nach anderen durch Veränderung des Inhaltes, Eindickung und Gerinnung des Blutes, Verklebung und Zusammenballung der Blutkörperchen bedingt sein. Diese verschiedenen Ansichten haben für uns größtenteils nur noch historisches Interesse, wenn sie auch teilweise auf richtigen Beobachtungen beruhten, die irrtümlich verallgemeinert wurden, und z. T. auch heut noch nicht ganz geklärt sind.

Einer der ersten Begründer der Lehre, daß die Verstopfung der kleinen Gefäße, und zwar der Arterien das Wesentliche bei der Entzündung sei, aber nur in Verbindung mit „Fieber“, d. h. mit schnellerer Zirkulation in den noch freien Gefäßen, ist Boerhaave¹⁴². Die Verstopfung kann, entsprechend der Stromrichtung gegen die feinen Einzigungen nur in den Arterien stattfinden durch die verschiedensten mechanischen und physikalischen, die Gefäße verengenden Einwirkungen, sowie durch alles, was das Blut infolge von Verflüchtigung der feineren Bestandteile zur Eindickung und Gerinnung bringt. Durch die Verstopfung eines Teiles der Gefäße wird die Schnelligkeit des Blutstroms in den übrigen vermehrt, das stagnierende Blut dadurch zusammengepreßt (van Swieten, Comment. zu § 370—475).

John Hunter¹⁴³) war der erste, der auf Grund eingehender objektiver Beobachtung „die gesteigerte Tätigkeit der Gefäße“ bei der Entzündung, die Erweiterung der kleinen Gefäße in dem entzündeten Teile, ihr Fortschreiten auf die größeren Arterien, z. B. der Finger bei einem Panaritium an der Spitze schilderte. Die Entzündung beginnt nach Hunter mit dem „Erröten“ durch Erweiterung der kleinen Gefäße, wie beim Erröten der Wangen, bei der Rötung der Haut durch Reiben. Aus der Erweiterung der Arterien und der Venen in dem entzündeten Teil könne man schließen, daß eine ungewöhnliche Erschlaffung der muskulösen Gefäßwand, also ein Zustand der Lähmung eingetreten sei; das Vermögen der Muskelkontraktion scheine in der Entzündung aufzuhören; da sich die Arterien dabei aber stärker erweitern als bei einer gewöhnlichen Erschlaffung, müsse eine besondere „Tätigkeit der Erweiterung“ (!) angenommen werden. Es ströme infolgedessen eine größere Menge Blut durch den entzündeten Teil. Diese, den Anschauungen der damaligen Zeit

weit vorauseilenden Beobachtungen und Schlüsse sind später in Vergessenheit geraten.

Die Mehrzahl der Beobachter kam darin überein, daß bei der Entzündung wohl eine Erweiterung der Gefäße als wesentliche Veränderung erscheine, der eine mehr oder weniger deutliche Verengerung vorausgehen könne (Vogel^{143c}), Henle^{143b}) u. a.). Die Erweiterung ist aber nach der allgemeinen Ansicht charakterisiert durch Verlangsamung des Blutstromes, die sich bis zur „Stase“ mit allen ihren Eigenschaften (s. unten) steigert. Zwar sollte Erweiterung und Überfüllung auch ohne Entzündung auftreten können, sie begleite diese aber stets, die Stase trete als neues Moment hinzu (Vogel). Alle Forscher, die die Vorgänge am lebenden Tier — meist an der Schwimmhaut oder am Mesenterium des Frosches — verfolgten, kommen darin überein, daß die Zirkulationsstörung in der Stase, dem Stillstand mit dichter Zusammendrängung der roten Blutkörperchen, die ihrerseits wieder das Resultat einer veränderten Ausschwitzung sein sollte (Henle), ihren Höhepunkt erreicht. Diese Ansicht gründete sich fast ausschließlich auf diejenigen Veränderungen, die unmittelbar durch die Applikation verschiedener physikalischer und chemischer Agentien hervorgerufen werden, indem man diese direkten Folgezustände bereits der Entzündung als solcher zurechnete. So sprach auch Brücke¹⁶⁴) von Entzündung als demjenigen Prozeß, bei dem die Blutkörperchen sich allmählich in den Gefäßen bis zur vollständigen Ausfüllung anhäufen.

Auch Paget, der sich in seiner vorzüglichen Schilderung der Entzündung (besonders an der Flughaut der Fledermaus) an Hunter anschließt, betrachtet die Erweiterung der Gefäße mit anfänglicher Beschleunigung der Strömung (Kongestion, „Determination“ des Blutes), die dann in Verlangsamung übergeht, und am Ort der stärksten Entzündung zum völligen Stillstand (Stagnation i. e. Stase) führt, als das Wesentliche bei jeder Entzündung, z. B. infolge der Verletzung mit einer glühenden Nadel, Applikation von Essigsäure u. dgl. Als Ursache der Zirkulationsstörung betrachtet P. Alteration der Ernährung des Gewebes und der Zusammensetzung des Blutes, Änderung seines Verhaltens zur Gefäßwand (s. auch Wharton Jones^{145c})).

Virchow, der im Gegensatz zu der älteren Anschauung die Ernährungsstörung der zelligen Elemente als das Wesentliche bei dem Entzündungsvorgang, die Veränderung der Zirkulation als etwas Sekundäres, ja sogar Unwesentliches betrachtete, zog zur Erklärung des vermehrten Bluzuflusses die ältere Attraktionstheorie heran; eine solche Attraktion durch vermehrten Stoffumsatz in den Gewebszellen würde aber dazu nicht ausreichen, namentlich könnte sie nicht auf größere Entfernung wirken. Außerdem ist eine primäre Vermehrung des Stoffumsatzes nicht nachweisbar.

Durch die Cohnheimsche Entdeckung der Auswanderung der farblosen Zellen aus den im Zustande der Hyperämie befindlichen Gefäßen fand die Bedeutung der Zirkulationsstörung bei der Entzündung wieder die gebührende Würdigung, doch unterscheidet Cohnheim³) (I. 267) selbst die entzündliche Hyperämie von der „Wallung“ (Fluxion), wenn sie auch mit dieser am meisten Ähnlichkeit habe; die Rötung erreiche bei der Fluxion nie denselben Grad wie in der Entzündungshyperämie; ein Teil, dessen Vasomotoren durchschnitten sind, wird durch die Entzündung sehr viel stärker hyperämisch; auch soll die Entzündungsröte dunkler sein als die kongestive Rötung(?). Cohnheim nahm an, daß sich zu der Erschlaffung der Gefäßwand der Arterie eine „molekulare

Alteration“ der Gefäßwand hinzugeselle, wie auch Samuel^{145, 145a)} bereits vorher die Alteration der Gefäßwand als das Wesentliche bei der Entzündung bezeichnet hatte.

Landerer^{146, 146a)} verlegte dagegen die Ursache der entzündlichen Hyperämie in die Umgebung der Gefäße, indem er hier eine Abnahme des Widerstandes gegen die Ausdehnung der Gefäße (verminderte Gewebsspannung) annahm; doch kann eine solche erst die Folge der entzündlichen Veränderung und nicht die Einleitung sein. Ritter¹⁴⁷⁾ ist neuerdings dieser Theorie beigetreten, hält es aber für zweifelhaft, ob sie die E-Hyperämie ganz erklärt.

Nachdem die Anschauung von der reaktiven Bedeutung des Entzündungsprozesses wieder mehr zur Anerkennung gelangt ist, ist auch die entzündliche Hyperämie als die Anfangerscheinung jenes Vorganges, als reaktive Hyperämie zu bezeichnen, die als erste sichtbare Folge auf eine als Entzündungsursache wirkende Schädigung eintritt.

Sie ist unter allen Umständen eine aktive, arterielle mit allen oben erwähnten Eigenschaften einer solchen. Sie kommt also zustande durch eine Erweiterung der zuführenden Gefäße, zunächst der kleinen, dann auch der größeren Arterien im Entzündungsgebiet, an der die übrigen Gefäße teilnehmen.

In auffallendem Widerspruch hierzu scheint es zu stehen, daß nach den Beobachtungen von Klemensiewicz¹⁴⁸⁾ beim Hund und Kaninchen bei experimenteller Entzündung der Pfote die Schenkelarterie des kranken Beines in den meisten Fällen enger war als die des gesunden, während die Vene stets erweitert gefunden wurde. Es muß also die vermehrte Blutzufuhr durch eine schnellere Strömung bedingt sein, doch scheinen in dieser Hinsicht in den verschiedenen Stadien Verschiedenheiten vorzukommen. Der akut entzündete Teil wird stärker und schneller durchströmt mit Blut, welches daher auch in größerer, bis doppelter Menge und mehr aus den Venen abfließt (Lawrence^{148b)}, Cohnheim³⁾ I. S. 264, Klemensiewicz¹⁴⁸⁾). An die entzündliche Hyperämie schließt sich sehr bald eine stärkere Transsudation von Serum oder Blutplasma, dessen Beschaffenheit und weitere Veränderungen an dieser Stelle nicht zu erörtern sind. Im akuten Stadium strömt das Blut in den erweiterten Arterien und Kapillargefäßen sehr schnell mit axialem Blutkörperchenstrom und plasmatischem Randstrom, in dem in Kapillaren und Venen sehr bald reichliche Leukocyten auftreten, die allmählich an der Wand haften bleiben (Randstellung der Leukocyten). Allmählich verlangsamt sich der Strom in einzelnen Teilen des Kapillarnetzes, indem stärkere Anhäufungen von Leukocyten, auch Zusammenballungen roter Körperchen auftreten, die das Lumen teilweise verlegen. Eine weitere Behinderung des Blutstroms kommt dadurch zustande, daß entzündliches Exsudat sich im Gewebe, in der Umgebung der Gefäße anhäuft und diese einengt. Nach Cohnheim, dem sich auch Klemensiewicz anschließt, Thoma¹⁴⁹⁾, Eberth u. Schimmelbusch^{149a)} (S. 51) u. a. ist die Stagnation, die Verlangsamung des Blutstroms das Wesentliche und die Vorbedingung der Auswanderung der Leukocyten (s. auch Marchand^{151a)}, F. W. Müller^{151b)}).

Man kann sich aber leicht überzeugen, daß auch im weiteren Verlaufe bei fortbestehender Auswanderung eine sehr schnelle axiale Strömung stattfinden kann. Nach Klemensiewicz schwindet die Randstellung der Leukocyten mit dem Wiederauftreten der großen Stromgeschwindigkeit, doch nach verschiedenen

langer Zeit, zuweilen nach einigen Minuten, zuweilen erst nach längerer Zeit. Man muß hierbei berücksichtigen, daß auch bei vorsichtiger Behandlung der ausgespannten Membranen sich leicht kleine mechanische Störungen ergeben, die die Beurteilung der Strömungsverhältnisse erschweren. Ganz entschieden ist die auch jetzt noch bei einigen Autoren, so auch bei Courmont wiederkehrende Auffassung abzulehnen, daß bei der akuten Entzündung auf das Stadium der Gefäßerweiterung Stase mit homogenem Gefäßinhalt folgt, und daß diese erst die Auswanderung der Leukocyten bedingt. Die letztere ist stets an die noch erhaltene, — wenn auch zeitweise verlangsamte — Strömung geknüpft; Stase mit den übrigen ebenfalls angeführten Erscheinungen der Stauung, pulsatorischer Zirkulation usw. (s. unten) kann natürlich auch jederzeit an Gefäßen, an denen die Emigration bereits im Gange ist, eintreten; die letztere wird dadurch nicht gesteigert, sondern eher zum Stillstand gebracht.

Schwierigkeiten ergeben sich bei dem Versuch, das Zustandekommen der entzündlichen Hyperämie zu erklären. Handelt es sich um eine Veränderung der muskulösen oder elastischen Elemente, um eine Reizung der Dilatoren oder um eine Lähmung der Konstriktoren; kommen mehrere dieser Faktoren gleichzeitig oder nacheinander im weiteren Verlaufe des Prozesses in Betracht? Daß es sich dabei nur um einen veränderten Zustand der Gefäßwand und nicht um eine primäre Veränderung des Blutes (z. B. Hüters globulöse Stase^{146b}) handeln kann, muß heut als zweifellos bezeichnet werden.

Nach v. Recklinghausen⁵⁾ (S. 219) ist es im Einzelfalle schwer zu entscheiden, ob Reflexmechanismen vorliegen, oder ob die muskulösen und nervösen Elemente der Gefäßwand direkt affiziert werden; vielleicht ist beides der Fall.

Tatsächlich können solche Verschiedenheiten je nach der Art der Entzündungsursache wohl vorkommen. Wenn wir z. B. die auch schon von Hunter erwähnte enorme Gefäßerweiterung betrachten, die sich schon kurze Zeit nach dem Wiederauftauen eines gefrorenen Kaninchenohres einstellt, so liegt es wohl nahe, an eine direkte Schädigung des neuro-muskulären Gefäßapparates zu denken, die die Lähmung der Wand zur Folge hat, während bei peripherischen Einwirkungen auf sensible Endapparate die Annahme eines reflektorischen Vorganges gar nicht zu umgehen ist; andererseits können toxische Substanzen schädigend (lähmend) auf die Gefäßnerven wirken. Nach der Ansicht Bouchards (die im wesentlichen von Courmont¹⁵⁰⁾ wiedergegeben wird) wirken lösliche Substanzen, die die Entzündung (auch bei mechanischen und physikalischen Einwirkungen) hervorbringen sollen, zentral oder peripherisch auf das vasomotorische System und bedingen dadurch die aktive Zirkulationsveränderung. Bouchard und seine Schule nehmen an, daß die entzündungserregenden (phlogogenen) Substanzen in zweierlei Art wirken: 1. Reizend auf die Nervenendigungen des Teils, wodurch reflektorische Gefäßerweiterung hervorgerufen wird; 2. Übererregbarkeit der axialen und peripherischen Dilatorenzentren erzeugend, also die Entzündung noch begünstigend (sog. Ectasine, z. B. Tuberkulin). Im Gegensatz dazu sollen andere Substanzen die Entzündung verhindernd wirken, indem sie die Reizbarkeit der Dilatorenzentren herabsetzen (Anektasine, z. B. lösliche Produkte des *Bac. pyocyaneus*, Charrin u. Gley^{150a})).

Nach der auf ausgedehnten experimentellen Untersuchungen beruhenden Darstellung von Klemensiewicz^{148a}) ist die Hyperämie in allen Fällen irgend beträchtlicher Entzündung eine paralytische; sie unterscheidet sich

aber von der durch Nervendurchschneidung erzeugten dadurch, daß sie in den entzündeten Gefäßgebieten von einer vollständigen vasomotorischen Paralyse der Gefäßwand begleitet ist, während eine totale und dauernde Paralyse auf dem Weg der Durchschneidung von peripheren Nervenbahnen nicht erreichbar ist. Gerade dieses Verhalten spricht aber für vorwiegende Dilatorenwirkung. (Klemensiewicz gibt übrigens selbst zu, daß „im Beginn der Wirkung eines oder des anderen Entzündungserregers eine Dilatorenreizung“ auftreten könne.) Auch die „Alteration“ der Gefäßwand, die vermehrte Durchlässigkeit derselben erklärt sich durch Verlust des Tonus.

Es ist einleuchtend, daß diese Eigenschaften, besonders die letztere, die weniger die Arterien als die Kapillargefäße und die kleinen Venen betrifft, nur durch eine Veränderung des normalen Zustandes („Lockerung der Kittsubstanzen“) unter dem Einfluß der Erweiterung zustande kommen.

In dem oben erwähnten Beispiel von der mechanischen oder der chemischen Läsion der Hornhaut schließt sich die Entzündungsröte ohne Grenze an die augenscheinlich reflektorisch entstandene fluxionäre Hyperämie an, von der sie sich nur durch den Grad und die Dauer unterscheidet, die wesentlich von der Art der Ursache abhängen. Handelt es sich um eine langsamer, aber sehr viel intensiver wirkende Entzündungsursache, wie z. B. um eine bakterielle Infektion durch Impfung mit Staphylokokken, so schließt sich an die anfangs geringfügige irritative Hyperämie unmittelbar die sehr viel intensivere Gefäßerweiterung an, die die eiterige Entzündung begleitet.

Schon Henle hat (1846) auf Grund der Erfahrungen am Menschen und bei Tierversuchen den Nachweis zu führen gesucht, daß die mechanischen oder chemischen Entzündungsreize durch Vermittelung der zentripetalen Nerven wirken; mechanische Irritation eines Gefäßes oder der Haut über den Gefäßen hat nach vorübergehendem Krampf Kongestion, Rötung der Haut durch Lähmung der Gefäßhäute zur Folge; Lähmung der sensiblen Nerven z. B. durch Rückenmarksdurchschneidung (Budge) hob die Wirkung der Entzündungsreize auf.

Die reflektorische Entstehung der entzündlichen Hyperämie infolge der Reizung sensibler Nervenendigungen geht schon indirekt aus ihrem Fehlen bei Läsionen nervenloser Teile (Knorpel) hervor (Marchand ¹²⁴ S. 44). Samuel konstatierte das Ausbleiben der entzündlichen Hyperämie nach Verbrühung am Kaninchenohr nach der Durchschneidung der sensiblen Nerven des Ohres. G. Spieß ¹²⁵ hat die Bedeutung der sensiblen Nerven für die Entstehung der Entzündung neuerdings besonders hervorgehoben und das Nichtzustandekommen derselben nach Anästhesierung des Teiles auf Grund vieler Beobachtungen am Menschen behauptet. Das Ausbleiben der akuten Entzündung an gefühllosen Teilen trotz intensiver Verbrennung ist mehrfach beobachtet. Neuere von Bruce ^{126a} (unter H. Meyer) angestellte Versuche haben das Ergebnis gehabt, daß Einträufelung von Senföl in das Auge unwirksam blieb, wenn das Auge gleichzeitig durch Alypin schmerzlos gemacht worden war. Durchschneidung des Ramus ophthalmicus des N. trigeminus blieb anfangs ohne Wirkung, nach achttägiger Dauer, innerhalb deren die periphere Degeneration erfolgt war, blieb trotz wiederholter Applikation von Senföl sowohl Gefäßerweiterung als Veränderung der Durchlässigkeit aus. Br. erklärt das Eintreten der Dilatation durch einen Axonreflex, welcher durch die Degeneration der Fasern aufgehoben wird. Durchschneidung des Rückenmarks (bei Katzen) blieb ohne Einfluß auf die Entstehung der Hyperämie, die also nicht durch einen zerebralen Reflex zustande kommen kann. Ebenso ließ sich ein spinaler Reflex ausschließen.

Über den Blutdruck bei der entzündlichen Hyperämie stellte Klemensiewicz ebenfalls genauere Messungen an, und zwar sowohl manometrisch in

den zuführenden Arterien und der abführenden Vene als durch die Methode der extravaskulären Kompression der kleinen Gefäße; es ergab sich, daß im Entzündungsgebiet zur Zeit des hyperämischen Kreislaufes der Blutdruck in allen Teilen des entzündeten Gefäßsystems mehr oder weniger über die Norm erhöht ist.

3. Hyperämie durch veränderte Druck- und Strömungsverhältnisse.

Hyperämie durch die Verminderung des auf den Gefäßen lastenden äußeren Druckes. In erster Linie wird die Druckverminderung die kleinen oberflächlichen Gefäße betreffen, sie macht sich jedoch auch in größerer Tiefe bemerklich. Die Folge ist ein vermehrtes Zuströmen des Blutes (Ansaugung, *Hyperaemia ex vacuo*).

In der Regel kommt die Druckverminderung durch plötzliche Abnahme des atmosphärischen Druckes, durch Luftverdünnung zustande, besonders wenn eine Vermehrung des Druckes vorausgegangen war, wie bei dem Arbeiten unter Druckluft. Das vermehrte Zuströmen des Blutes kommt dabei hauptsächlich an den oberflächlich gelegenen Schleimhäuten zur Beobachtung.

Sehr viel intensiver ist die Hyperämie durch Ansaugung bei lokaler Luftverdünnung, z. B. im Schröpfkopf, wo die plötzliche Ausdehnung der kleinen Gefäße gewöhnlich auch Blutaustritte, selbst in den tieferen Gewebsschichten zur Folge hat. Die umfangreichste Anwendung hat dieses Prinzip in der Form des bereits oben erwähnten Junod'schen Stiefels gefunden. Dahin gehört die oft sehr starke kongestive Hyperämie des Bauchfells und der Unterleibsorgane durch zu schnelle Entleerung großer Flüssigkeitsmengen.

In großem Umfang hat Bier¹³³⁾ von der Ansaugung durch Verminderung des Luftdruckes zur Erzeugung einer Hyperämie zu therapeutischen Zwecken Gebrauch gemacht.

Fragt man, was bei der „Ansaugung“ (Verminderung des auf den Gefäßen lastenden Druckes) geschieht, so kann kein Zweifel sein, daß zunächst die oberflächlichen, der Druckverminderung zunächst ausgesetzten Gefäße erweitert und stärker gefüllt werden. Der Abfluß des Kapillarblutes in die kleinen Venen kommt nicht zustande, sobald die Ansaugung dem Druck in den Kapillaren gleichkommt oder ihn übertrifft. Die entstehende Hyperämie ist also zunächst eine rein passive (Stillstand und Umkehrung des Blutstromes in den kleinen Venen). Daß die größeren tiefer liegenden Arterien durch die äußere Druckverminderung ebenfalls passiv erweitert werden, ist aus den angegebenen Gründen nicht wahrscheinlich. Daß aber eine Erweiterung dennoch eintritt, geht aus dem sehr vermehrten Zufluß arteriellen Blutes hervor, das sogar aus lividen, asphyktischen Teilen nach Ansaugung beim Einschneiden hervorströmt. Die Erweiterung der nicht mehr unter der direkten Wirkung der Druckverminderung stehenden Arterien setzt mit großer Wahrscheinlichkeit auch hier eine Veränderung der Innervation (Dilatatoren-Reizung) voraus, die auch noch anhält, nachdem die Druckverminderung nachgelassen hat.

Als **kollaterale Hyperämie** wird die arterielle Fluxion bezeichnet, die nach Verschuß eines Arterienstammes in dem benachbarten Gebiete eintritt. Ihre Entstehung hängt wesentlich von der Art der Arterienverzweigung ab; sind ausreichende arterielle Anastomosen vorhanden, so strömt das Blut nach Verschuß des einen Stammes in die Seitenäste ohne eine merkliche lokale

Blutüberfüllung hervorzurufen (so im Circulus arteriosus des Gehirns, den Arcus volares und plantares der Extremitäten). Fehlen ausreichende arterielle Seitenverbindungen, so bildet sich in den meisten Fällen ein anämischer Herd aus (s. oben S. 238), dessen Randzone eine gewisse kollaterale Hyperämie zeigt; ihre Ausbildung hängt wesentlich von der Blutzufuhr durch die noch offene zentral von dem Verschuß abgehenden Arterien und der Anordnung und Weite des Kapillarnetzes ab. Da in dem peripherisch von dem Arterienverschuß gelegenen Gefäßgebiet unter allen Umständen der arterielle Druck in Wegfall kommt, so vermag bei hinreichenden Gefäßverbindungen die kollaterale Fluxion eine vollständige Überfüllung des Gebietes herbeizuführen. Dasselbe kann sogar durch Vermittelung von arteriellen Kollateralen geschehen, wenn diese zwar Blut zuführen können, aber nicht ausreichend sind, um die Zirkulation vollständig in Gang zu erhalten. Die weiteren Veränderungen hängen wesentlich von dem Verhalten der Venen und von dem allgemeinen Zustand der Zirkulation ab, worauf später zurückzukommen sein wird.

Diejenigen Organe, bei denen die kollaterale Fluxion nach Verschuß eines Arterienstammes durch die reichlichen Kapillarverbindungen die höchsten Grade erreicht, sind die Lungen (in geringerem Grade auch die graue Substanz des Gehirns), dasjenige, bei dem die kollaterale Hyperämie durch Vermittelung arterieller Anastomosen herbeigeführt wird, der Darm. Sind die Bedingungen für die normale Zirkulation günstig (normale Herztätigkeit), so gleicht sich die kollaterale Fluxion in den Lungen nach Arterienverschuß vollständig aus, ebenso als seien ausreichende kollaterale Arterien vorhanden; auch am Darm (Mesenterialarterien) ist dies zu beobachten. Anders verhalten sich die Folgen bei gleichzeitig behindertem venösen Abfluß (Stauung, Verschuß der Venen durch Thromben). (S. unten.)

Als kollaterale Hyperämie pflegt auch die Vermehrung des Blutzufusses zu einem von zwei paarigen (lebenswichtigen) Organen, z. B. den Nieren, bezeichnet zu werden, wenn die Arterie des einen verlegt, oder das Organ selbst entfernt wird. Die ursprüngliche Annahme, daß auch hier aus hämodynamischen Gründen eine um so größere Blutmenge in die noch freie Arterie strömt und dadurch auch die gesteigerte Funktion und das stärkere Wachstum (die sogenannte vikariierende Hypertrophie) des Organs veranlaßt wird, ist unhaltbar, da solche hydrodynamischen Gründe beim Freibleiben der Aorta nicht vorliegen.

Zur Erklärung ist eine Art Selbstregulierung des Blutzufusses durch das Parenchym (Anhäufung von harnfähigen Substanzen, stärkere funktionelle Reizung und stärkere Erregung der Gefäßnerven) herangezogen worden (Cohnheim, Roux).

Da sowohl die Sekretion als auch die Blutströmung in der Drüse unter nervösem Einfluß, beide Vorgänge aber augenscheinlich in einer gewissen Korrelation zueinander stehen, so ist anzunehmen, daß bei Ausfall des einen Organs bereits reflektorisch eine stärkere Erregung der gefäßerweiternden Nerven des zurückbleibenden eintritt, gleichzeitig mit einer Steigerung der Stoffwechselvorgänge in den Zellen, die schließlich zur Hypertrophie führt.

Verwandt mit der kollateralen ist die sekundäre oder postanämische (nicht zweckmäßig auch als „reaktive“ bezeichnete) Hyperämie, die nach einer vorübergehenden Absperrung der arteriellen Zirkulation, z. B. nach Unterbindung der Nierenarterie (s. oben S. 239) oder der Arterien der Froschzunge, des Kaninchenohres und anderer Teile (Cohnheim), besonders deutlich an

den Extremitäten nach Anwendung der Esmarchschen Blutleere eintritt. Der Unterschied zwischen beiden Arten besteht darin, daß bei der kollateralen H. der Verschluß der zuführenden Arterie bestehen bleibt, während er bei der sekundären in Wegfall kommt, so daß das Blut durch dieselben Bahnen dem anämischen Teil zugeführt wird. Bier^{64, 64a}), der das Zustandekommen dieser Hyperämie sehr eingehend experimentell untersucht hat, kommt, wie oben erwähnt, zu dem Resultat, daß dieselbe nicht, wie in der Regel angenommen wird, aus rein mechanischen (hydrodynamischen) Gründen, sondern durch eine sehr energische „Anlockung des arteriellen Blutes“ durch die kleinen Gefäße, also durch eine besondere vitale Eigenschaft ihrer Wand entsteht; andererseits bezeichnet B. selbst als die wirksame „Kraft“ (besser wohl Ursache) der starken Füllung mit arteriellem Blute ein rein mechanisches Moment, den „Druckunterschied“ zwischen den anämisch gewesenen Gefäßen und den übrigen Teilen, „die Widerstandsverminderung in den kleinsten Adern“ (l. c.^{64a}), S. 306), die selbst dann noch zu Hyperämie führt, wenn auch die Zuleitungsbahnen sehr eingeschränkt sind.

Die Kapillaren sollen sich dem arteriellen Blute „begierig öffnen“; dennoch soll aber die verminderte Widerstandsfähigkeit nicht in einer Erschlaffung und Erweiterung der kleinen Gefäße bestehen; sonst müßten sie sich ebenso leicht bei mangelhaftem arteriellen Zufluß schnell mit venösem Blute füllen (?). Die Kapillaren sollen sich aber (an äußeren Teilen) gegen den Eintritt des venösen Blutes bis zu einem gewissen Grade „wehren“ (l. c.⁶⁴) 281).

Die Annahme, daß die eintretende Hyperämie auf einer Lähmung der Vasomotoren unter zentralem Einfluß beruhe, widerlegt B., indem er zeigt, daß sie ebenso zustande komme an einer Extremität, die nur noch durch die Vene mit dem Körper zusammenhing, während durch die Arterie defibriertes Blut zugeleitet wurde. Ferner mache es einen großen Unterschied, ob defibriertes Blut künstlich oder ob ganzes lebendes Blut vom Herzen zugeführt werde; im ersten Fall hörte die Hyperämie und auch die Durchströmung in kurzer Zeit auf; B. schließt daraus auf einen besonderen Einfluß des lebenden Blutes auf die Gefäßwand.

Es ist hierbei zu berücksichtigen, daß bei der Hyperämie nach vorübergehender Absperrung einer Arterie nicht bloß die kleinen und kleinsten Gefäße in Frage kommen, sondern zunächst die größeren mit muskulöser Wand, die sich dem arteriellen Blutstrom von neuem öffnen. Da die Arterien sich nach der Entleerung des Blutes notwendigerweise kontrahieren, so kann die eintretende Hyperämie zunächst nur durch einen Nachlaß des Tonus, also eine Erweiterung beim Wiedereinströmen des Blutes erfolgen, die die vorherige normale Weite übertrifft. Die Kapillargefäße dürften sich dabei im wesentlichen passiv verhalten; sie können aber wohl durch den Zustand des umgebenden Gewebes beeinflußt werden. Daß auch hier eine Selbstregulierung der Blutzufuhr durch das Nahrungsbedürfnis der zelligen Elemente des anämischen Gewebes stattfindet (Roux, Oppel), ist, besonders bei der geringen Menge derselben im Bindegewebe, schwer verständlich. Dagegen dürfte mehr die Verteilung der Gewebslymphe in Betracht kommen, welche durch die vorausgehende Kompression des Gewebes und die Entleerung der Gefäße wesentlich alteriert werden muß.

Nach dem, was über die Zuströmung der Lymphe in die Gefäße bei der Verminderung der Blutmasse bekannt ist (s. oben), ist anzunehmen, daß eine solche sich auch hier einstellt, daß aber sodann, nach der Wiederherstellung

der Zirkulation ein vermehrter Transsudationsstrom von den Gefäßen aus zustandekommt. Ein besonderer anlockender Einfluß der Gewebszellen wie der Kapillaren ist hierzu nicht erforderlich, wohl aber ein Nachlaß des Tonus der Gefäßwand und eine verminderte Gewebsspannung in der Umgebung. Daß eine „qualitative funktionelle Anpassung“ der Kapillaren (Oppel, l. c. S. 83) an die Bedürfnisse der verschiedenen Organe und Gewebe hierdurch nicht ausgeschlossen ist, sei hervorgehoben. Diese ist aber oft mehr durch besondere die Kapillaren bekleidende zellige Elemente bedingt (Plexus chorioidei, Nieren-Glomeruli).

Es sei hier noch auf die ausführliche Besprechung des Gegenstandes bei Thöle^{15a)} verwiesen, der im wesentlichen die Bedeutung des neuromuskulären Systems betont.

In ähnlicher Weise erklärt sich die Hyperämie nach längerer Einwirkung eines lokalen Druckes, der zunächst das Gegenteil, eine Anämie zur Folge hat, ein Vorgang, der so häufig als Anfang des sog. Druckbrandes bei bettlägerigen Kranken beobachtet wird. Auch hier macht sich nach längerer Kompression zunächst eine hellrote empfindliche Stelle bemerkbar, die wieder verschwinden kann, oder bei längerer Dauer eine mehr bläulichrote, dann livide Färbung annimmt, in deren Mitte sich die Epidermis abzuheben beginnt, als Zeichen des beginnenden Absterbens.

Kollateralkreislauf.

Mit der kollateralen Hyperämie hängt die Ausbildung neuer **kollateraler Arterienbahnen** nach Verschuß eines Hauptstammes eng zusammen.

Dieser Vorgang erfordert stets einen längeren Zeitraum, dient also nicht zu dem momentanen Ausgleich der arteriellen Zirkulationsstörung und gehört also strenggenommen nicht hierher. Wird eine größere Arterie mit kollateralen Verbindungen in der Kontinuität unterbunden, so füllt sie sich in der Regel sehr schnell, ja unmittelbar durch die vorhandenen peripherischen Anastomosen in umgekehrter Stromrichtung. Die Füllung erfolgt um so schneller, je dehnbarer die Arterien sind, also besonders bei jugendlichen Individuen, und die arterielle Zirkulation kann dann ohne weitere Störung stattfinden, während bei engen starrwandigen Arterien z. B. nach Unterbindung der Carotis communis im höheren Alter schwere Störungen in der Zirkulation des Gehirns nicht ausbleiben. In ähnlicher Weise tritt nach Unterbindung, selbst nach Ausschaltung eines größeren Stückes einer Schenkelarterie peripherisch vom Abgang der A. profunda keine Unterbrechung der Zirkulation der Extremität ein, da zahlreiche kleinere Muskeläste für dieselbe sorgen. Dennoch entwickeln sich im Laufe der Zeit aus ursprünglich kleinen Gefäßen, selbst aus den Vasa vasorum, dann aus anderen kleinen Arterien ansehnliche Stämme, die einen vollständigen Ersatz des ausgeschalteten Gefäßes bilden. Welche Dimensionen die ausgebildeten Kollateralen im Laufe vieler Jahre erreichen können, zeigt sich am großartigsten in den Fällen von kongenitalem Verschuß der Aorta in der Gegend des Isthmus, wo durch die enorm ausgedehnten und geschlängelten Äste der Art. subclaviae das Blut aus dem Arcus aortae durch Vermittlung der stark erweiterten Interkostalarterien der absteigenden Aorta zugeführt wird (s. die bekannte Abbildung von Albrecht Meckel¹⁵³⁾, Tiedemann^{153a)}, Taf. II). L. Porta¹⁵⁴⁾ der die Entwicklung der Kollateralarterien sowohl im Tierexperiment als beim Menschen in unübertroffener Weise dargestellt hat,

unterschied eine direkte und eine indirekte „laterale“ Zirkulation, die erstere zwischen den Stümpfen des Arterienstammes, die letztere durch Vermittelung der Seitenäste. Die Anastomosenbildung beginnt unmittelbar nach dem Verschuß und ist am sechsten Tage schon sehr deutlich nachweisbar.

Zur Entwicklung eines arteriellen Kollateralkreislaufs ist das Vorhandensein von kleinen arteriellen Anastomosen, oder wo sie fehlen, Neubildung solcher erforderlich. Es hängt selbstverständlich von der Größe und der Reichlichkeit solcher Verbindungen ab, ob der neue Kreislauf sich vollständig oder unvollständig, schnell oder langsam entwickelt. Wie wir sahen, gibt es eine große Menge von Übergängen zwischen den im gewöhnlichen Sinne als Kollateralarterien und den als „Endarterien“ bezeichneten Gefäßen.

Wird eine größere Hirnarterie, ein Ast der Art. fossae Sylvii plötzlich verschlossen (Embolie), so findet man schon nach kurzer Zeit (1—2 Tagen, jedenfalls aber auch schon früher) die Arterien peripherisch von dem Verschuß stark gefüllt, ja sogar stärker als an der normalen Seite; das Blut ist also schon in kurzer Zeit von benachbarten Arterien durch die kleinen Anastomosen in der Pia mater hineingeströmt, aber es dauert längere Zeit, bis die Zirkulation völlig wiederhergestellt ist. Ähnlich verhält es sich mit den Koronararterien des Herzens.

In der Haut ist durch das Rete arteriosum cutaneum (Spalteholz) reichlich Gelegenheit zur Entwicklung arterieller Kollateralen gegeben, ebenso in den Muskeln. Ferner sei hier an die vollständige Neubildung von Anastomosen zwischen dem Gebiet der Art. pulmonalis und der Brustwand durch Vermittelung entzündlicher Verwachsungen, ferner an die so häufigen kollateralen Anastomosen zwischen den Gefäßen der Schrumpfniere und der Nierenkapsel erinnert, wodurch ein Teil des arteriellen Blutes, das die Glomeruli nicht mehr passieren kann, in die Umgebung abgeführt wird, während andererseits bei Verschuß der Nierenarterie Teile des Organs von hier aus Blut erhalten.

Zur Erklärung der Kollateralarterienbildung ist zunächst das mechanische Moment der zentralen Drucksteigerung mit nachfolgender Erweiterung herangezogen worden.

Goldenblum^{155a)} erhielt nach Ligatur der Art. lingualis beim Frosch zentralwärts anfangs Erweiterung, nach 5—10 Minuten in allen Fällen starke Verengerung bis zum nächst höher abgehenden Ast.

Wird eine Arterie durch gesteigerten Druck, also durch stärkere Füllung ausgedehnt, so muß entweder der natürliche Widerstand der Wand gewaltsam überwunden werden, oder die Wand muß aus anderen Ursachen erschlaffen. Im allgemeinen wirkt Steigerung des Blutdruckes nicht direkt erweiternd, sondern sie hat vielmehr Zunahme des Tonus, also stärkere Spannung, besonders der Arterien des muskulösen Typus zur Folge. Es ist also anzunehmen, daß bei jeder dauernden Erweiterung eines Arteriengebietes mit anhaltender Hyperämie eine Verminderung des Tonus durch Nerveneinfluß sich anschließt. Was bei den großen Arterien geschieht, muß in der gleichen Weise auch die kleinen und kleinsten betreffen. Die Entstehung der kollateralen Hyperämie nach Verengerung des Verschlusses eines größeren Arterienstammes ist also nicht einfach der Effekt eines gesteigerten Druckes, sondern einer veränderten Innervation, wahrscheinlich einer Reizung der Dilatatoren. An die Erweiterung schließen sich dann die gesteigerten Wachstums- und Bildungsvorgänge an, durch die aus anfangs ganz kleinen Gefäßchen große dickwandige Arterien werden.

Die zentrale Drucksteigerung spielt nur in dem Beispiel des Aortenverschlusses besonders in der Nähe des Herzens eine große Rolle und die Steigerung wird infolge der sich entwickelnden Herzhypertrophie noch beträchtlicher.

Daß nicht alle von der Aorta oberhalb abgehenden Äste in gleichem Maße erweitert werden, obwohl sie unter dem gleichen Druck stehen, beweist aber, daß nicht der gesteigerte Druck allein die Ursache der Erweiterung ist, sondern die Druckdifferenz zwischen den zentral und den peripherisch von der Verschlußstelle entspringenden Gefäßgebieten, durch die das vermehrte Einstromen des Blutes in die letzteren (das vermehrte „Stromgefälle“, v. Recklinghausen) infolge der Verminderung der Widerstände bedingt wird.

Ganz ähnlich verhält es sich bei der Unterbindung in der Kontinuität einer größeren Arterie (Carotis, A. femoralis).

O. Weber²⁾, der auf die zentrale Drucksteigerung besonderen Wert legte, fand durch manometrische Messung in der Carotis des Hundes nach der Unterbindung einen Druck von 72—85 gegenüber 62—75 vor der Unterbindung (in einem anderen Fall 61—70 gegenüber 51—64), also immerhin keine großen, nicht konstanten Werte; dagegen betrug der Druck peripherisch im ersten Falle 30—33 mm, nach einer halben Stunde bereits 44, in dem zweiten Fall 30—39. Ähnliche und noch erheblich größere Druckdifferenzen finden sich an der A. femoralis ober- und unterhalb der Ligatur (Katzenstein⁸³⁾, Offergeld^{83a)}). Da nun eine absolute Drucksteigerung nach der Unterbindung hier nicht (oder höchstens minimal durch Verkleinerung des ganzen Stromgebietes) eintreten und der Druck in dem unterbundenen Gefäß nie höher als in dem Ursprungsgefäß werden kann (Cohnheim³⁾), so kann auch hier nur die Druckdifferenz als mechanisches Moment in Frage kommen. Cohnheims Wort, daß das Blut dort den geringsten Widerstand findet, „wo es am nötigsten ist“, ist, wie er selbst hervorhebt, keine Erklärung, sondern nur ein kurzer Ausdruck des Tatsächlichen (S. 122³⁾).

Katzenstein^{83, 156)}, der die Entwicklung des Kollateralkreislaufes nach Unterbindung der Bauchaorta, der Iliaca und der Femoralis studierte, behauptet, daß die Ausbildung desselben sofort nach dem Verschuß beginnt, aber erst nach drei Monaten vollständig wird, d. h. bis zur Wiederherstellung des ursprünglichen Druckes in der A. femoralis. Auch er führt die Entwicklung des Kollateralkreislaufes auf die Druckdifferenz zwischen zentralem und peripherischem Gebiete und zentrale Drucksteigerung zurück, die aber nicht durch den Verschuß der Arterien direkt, sondern durch Vermehrung der Herzarbeit infolge der in den kleinen anastomosierenden Gefäßen zu überwindenden Widerstände hervorgerufen und durch die sich einstellende Herzhypertrophie gesteigert werden soll. Mit der völligen Ausbildung der Kollateralen gleicht sich die anfangs vorhandene Druckdifferenz vollständig aus.

Derselbe Autor¹⁵⁶⁾ erzielte die Ausbildung eines Kollateralkreislaufes in der Niere, indem er die Widerstände in der Arterie durch starke Verlängerung, (Vorlagerung der Niere in die Muskulatur) „ungeheuer“ vermehrte.

Offergeld^{84a)}, der im wesentlichen die Ansichten von Katzenstein reproduziert, befindet sich in Unkenntnis der Natur der „Kapillaren“, die seiner Meinung nach die kollateralen Anastomosen bilden und die wegen der Enge der Strombahn dem Blut „ungeheuren Widerstand“ entgegensetzen, so daß der größte Teil des gesteigerten Blutdruckes „zur Eröffnung dieser kapillaren Bahnen benutzt“ wird(!) Was O. von der Präparation und der Darstellung der injizierten „Kapillaren“ mit Hilfe der Röntgenstrahlen berichtet und abbildet, bezieht sich selbstverständlich nur auf größere (arterielle) Verbindungen. Aber auch abgesehen hiervon wäre keine Veranlassung ersichtlich, daß das Blut gerade die sich ihm entgegensetzenden „enormen Widerstände“ zu überwinden strebte.

Der Widerstand, der sich hier dem Blute entgensetzt, ist nicht größer als bei dem normalen Abfluß des Blutes durch die Kapillaren in die Venen.

Das Problem der Kollateralarterienbildung ist eben, warum ein Teil des arteriellen Blutes nicht diesen bequemen Weg nimmt, sondern in periphere Arterien einströmt; das kann eben nur durch Verminderung der Widerstände in diesen veranlaßt werden; eine zweite Frage ist, wodurch die dauernde Anpassung der Arterien an die neuen Verhältnisse durch Erweiterung des Lumen und Verdickung der Wand bedingt wird.

Gegenüber der mechanischen Erklärung der Kollateralarterienbildung, zu deren Vertretern außer den Genannten auch Talma¹⁵⁹⁾ und Fichera^{160b)} zählen haben andere Autoren auch „vitale“, d. h. hauptsächlich nervöse Einwirkungen herangezogen, die teilweise auch von Cohnheim, Recklinghausen berücksichtigt, besonders von Stefani¹⁶⁰⁾ und von Latschenberger und Deahna^{159a)} in den Vordergrund gestellt sind.

Nothnagel¹⁵⁵⁾, der eine zentrale Drucksteigerung als Ursache der Kollateralbildung ausschließt, folgt im wesentlichen der Auffassung von Recklinghausens, daß die Druckerniedrigung in dem anämisierten Gebiete ein stärkeres „Stromgefälle“, vermehrte Stromgeschwindigkeit und hierdurch gleichzeitig wegen reichlicherer Durchströmung mit Ernährungsmaterial Hypertrophie der Anastomosen zur Folge habe. Diese Erscheinung ist aber die Folge einer Anpassung an die gesteigerten funktionellen Anforderungen und auf die Abhängigkeit der Ernährungs- und Wachstumsvorgänge von der funktionellen Reizung (W. Roux) zurückzuführen.

W. Roux, dem sich Oppel anschließt, geht bei seiner Erklärung des Kollateralkreislaufes ebenfalls von der Anschauung aus, daß die Blutzufuhr durch den Stoffverbrauch im Parenchym, durch Vermittlung der Nerven reguliert wird, während die aus hydrodynamischen Gründen eintretende Änderung der Druckverhältnisse dagegen von geringerer Bedeutung ist (W. Roux¹⁵⁷⁾, S. 158, Oppel¹⁵⁸⁾ S. 118). Die primäre Verlangsamung oder Aufhebung der Strömung im zugehörigen Kapillargebiet bewirkt Nahrungsmangel, dieser wiederum die vasomotorische Regulation, die Erweiterung der zentralen und kollateralen Bahnen; sodann folgt stärkere Dehnung der Wand durch stärkere Füllung und schließlich Hypertrophie derselben — also zwei normale Regulationsmechanismen, ein neuromuskulärer und ein gestaltender (Aktivitäts-Hypertrophie).

Diese Erklärung ist indes ebenfalls nicht befriedigend und nicht für alle Fälle ausreichend. In dem oben erwähnten Beispiel der Kollateralenbildung nach kongenitalem Verschuß der Aorta, wo es sich also um Bildungsvorgänge handelt, die z. T. noch in das fötale Leben fallen, wäre eine Regulierung durch anämische periphere Teile durchaus nicht verständlich. Dasselbe dürfte von dem im späteren Leben stattfindenden Verschuß der Aorta oder anderer großer Arterien (Carotis communis!) gelten. Man kann hier nur an eine nervöse Regulierung der Dilatation gewisser Gefäßgebiete denken, die durch die veränderten hydrodynamischen Verhältnisse veranlaßt wird.

Thöle^{158a)} erörtert ebenfalls die Entstehung des Kollateralkreislaufes, den er durch Erweiterung der Arterien durch den mechanischen Reiz des vermehrten und beschleunigten Blutstromes erklärt (l. c. S. 174). Auch Thoma^{160a)} legt den Hauptwert auf die Abhängigkeit der zunächst durch Vasomotorenwirkung, später durch Wachstumsvorgänge bedingten Gefäßweite von der vermehrten Stromgeschwindigkeit in den kollateralen Bahnen.

2. Die passive, venöse oder Stauungshyperämie, passive Kongestion, Hyperaemia e stagnatione.

Charakteristisch ist für die ausgesprochene **Stauungshyperämie** am Lebenden die mehr bläulichrote bis livide, selbst graublaue Färbung an oberflächlich gelegenen Teilen, die als Zyanose bezeichnet wird. Die livide und blaue Färbung entsteht durch die Bedeckung der venös-hyperämischen Teile mit einer mehr oder weniger durchscheinenden weißlichen Epidermis, während an den sichtbaren Schleimhäuten die dunkle bläulichrote Farbe des venösen Blutes reiner sichtbar ist, ähnlich an Hautstellen mit zarter Epidermis, wo nicht selten kleine erweiterte Venen an der Oberfläche zum Vorschein kommen (Nasen- und Wangenhaut). Die Farbe der venösen Hyperämie kann dem Grade nach sehr wechseln; eine fluxionäre Hyperämie kann allmählich in eine Stauungshyperämie übergehen, andererseits können geringere Grade von Stauung eine Rötung zur Folge haben, die sich nur wenig von der der arteriellen Hyperämie unterscheidet. Die zyanotische Färbung ist wesentlich abhängig von dem verringerten Sauerstoffgehalt des Blutes, kann also auch ohne wesentliche Stauung auftreten, wenn die mangelhafte Arterialisierung des Blutes durch andere Ursachen bedingt ist. Die dunkelsten Zyanosen, wie sie z. B. bei kongenitalen Herzfehlern vorkommen (Transposition der großen Arterien, Septumdefekten), brauchen nicht notwendig mit venöser Stauung verbunden zu sein. Die livide blaugraue Färbung der Extremitäten, die sich aus einer venösen Stauung entwickelt, ist dagegen stets ein Zeichen einer mangelhaften oder ganz zum Stillstand gekommenen Zirkulation, also auch mangelnder Sauerstoffzufuhr.

An den blutreichen Organen der Leiche ist die dunkle „venöse“ Rötung bei der Stauungshyperämie sehr deutlich, solange die Teile nicht dem Luftsauerstoff ausgesetzt waren; die sichtbaren Venen sind stark gefüllt (Pia mater, Peritoneum, Milz, Leber).

Die Farbe ändert sich sehr bald nach der Einwirkung des Luftsauerstoffes, so kann z. B. ein im Leben dunkelblauroter Pharynx an der Leiche eine hellrote Farbe annehmen, und die ursprünglich dunkelblauroten Totenflecke werden nach längerem Liegen an der Luft hellrot, besonders bei feuchter Haut.

Entsprechend den verschiedenen Graden der Blutstauung kann auch die Temperatur der Teile im Leben sehr wechseln, wenn sie auch nicht die Wärme der arteriellen Hyperämie erreicht. Im allgemeinen bedingt die oft sehr gesteigerte Blutfülle der äußeren Teile bei der Stauung eine merkliche Temperatursteigerung im Vergleich mit dem normalen Teile und vermehrte Wärmeabgabe, subjektives Hitzegefühl. Erst die starke Verlangsamung, noch mehr der Stillstand der Zirkulation, der Mangel arterieller Blutzufuhr bewirkt an äußeren Teilen das Gegenteil, die allmähliche Abkühlung.

Der Umfang der Teile ist bei der Stauungshyperämie oft in viel höherem Grade vermehrt als bei der arteriellen Hyperämie, doch hängt die Vergrößerung wesentlich von der Beschaffenheit des Gewebes, dem Reichtum an kleinen Gefäßen ab. Die Schwellung ist, abgesehen von der starken Blutfülle, durch die vermehrte Transsudation seröser Flüssigkeit (Stauungsödem) verursacht, wodurch die äußeren Teile ein gedunsenes Aussehen erhalten; auch am Gehirn und den Gehirnhäuten ist die Stauungshyperämie meist mit stärkerer

seröser Durchtränkung, weicher Konsistenz verbunden. Die stärkeren hydro-pischen Zustände im Anschluß an die Blutstauung gehören indes nicht mehr in das Gebiet der Stauungshyperämie.

Entstehung der Stauungshyperämie.

Eine Stauungshyperämie entsteht unter allen Umständen durch Behinderung des Abflusses des venösen Blutes, in der Regel bei erhaltenem arteriellen Zufluß. Doch kann eine Stauung des venösen Blutes auch durch Behinderung des arteriellen Zuflusses eingeleitet werden (s. u.).

Die häufigste Ursache der Stauungshyperämie ist eine rein mechanische, z. B. äußerer Druck, Verengung oder Verlegung venöser Gefäße von seiten der Umgebung, durch Thrombose oder Wandverdickung oder andere Widerstände, die sich der Entleerung der Vene entgegensetzen (lokale Stauung).

Die Behinderung des venösen Abflusses kann ferner allgemein, vom Zentrum aus bedingt sein und somit das gesamte Körperven Blut, oder zunächst die Entleerung des Blutes der Lungenvenen in den linken Vorhof, also den kleinen Kreislauf betreffen. An diese schließt sich sekundär die Rückwirkung auf das rechte Herz und von hier aus auf die Venen des großen Kreislaufes an. In bezug auf die zugrunde liegenden Ursachen der Stauung, die Klappenfehler des Herzens und auf den Mechanismus ihrer Wirkung muß auf den Abschnitt „Herz“ hingewiesen werden. In ähnlicher Weise kann die venöse Stauung im großen Kreislauf durch Erhöhung der Zirkulationswiderstände in den Lungen (Emphysem, Schrumpfungszustände) herbeigeführt werden. Ebenso wirkt jede Insuffizienz der Herztätigkeit selbst, die durch mangelhafte Entleerung des linken Ventrikels mangelhafte Füllung der Arterien, Herabsetzung des arteriellen Druckes und Anhäufung des Blutes in den venösen Gefäßen zur Folge hat.

Ferner wird der Abfluß des Venenblutes in das rechte Herz durch die Steigerung des Druckes im Thorax bei behinderter oder gewaltsamer Expiration erschwert und auch dadurch eine Stauung erzeugt, die sich sogar bis zur Entstehung einer rückläufigen Blutwelle in die Venen steigern kann.

Es ist keineswegs ausgeschlossen, daß lokale Stauungen bis zur Stase auch durch Kontraktion der Venenstämme herbeigeführt werden können. Im allgemeinen ist diesen Zuständen weniger Aufmerksamkeit gewidmet als den analogen Veränderungen der Arterien; wenn man aber die sehr kräftige Muskulatur der Hautvenen und ihre oft sehr starke Kontraktion bis zur Aufhebung des Lumen berücksichtigt, so ist mehr als wahrscheinlich, daß durch derartige Kontraktionen periphere Stauungen eintreten (M. Weiß¹⁰⁷)).

Wie aus den Versuchen von Worm Müller^{65b}), Lesser¹⁶¹) und Cohnheim³) hervorgeht, vermag das Gefäßsystem eine erheblich größere Blutmenge zu fassen als normal, die jedoch auf den Füllungsgrad der Arterien und demnach auch auf den Blutdruck keinen erheblichen Einfluß hat. Wohl aber entsteht bei der künstlichen Vermehrung der Blutmenge durch Bluttransfusion ohne vorherige Blutentziehung eine stärkere Anhäufung in den Venen und Kapillaren, besonders der Bauchorgane, die in gewisser Hinsicht einer Stauungshyperämie gleichkommt und schließlich der Herztätigkeit einen nicht zu überwindenden Widerstand entgegensetzt.

Zu den Widerständen, die sich der Entleerung der Venen nach dem Herzen hin entgegensetzen, gehört auch die Schwerkraft.

Eine Senkung des Blutes, **Hypostase**, eine Stauungshyperämie unter dem Einfluß der Schwerkraft, kommt unter sonst normalen Verhältnissen zustande, wenn die obere Körperhälfte nach abwärts gelagert, der Körper mit dem Kopf nach unten aufgehängt wird, in viel geringerem Grade und nur bei längerer Dauer auch bei aufrechter Körperhaltung (bei langem Stehen) an den unteren, z. T. auch an den herabhängenden oberen Extremitäten. Die Stauung beschränkt sich hier gewöhnlich auf die größeren Venen, während sie bei herabhängendem Kopf bekanntlich sehr gleichmäßig und sehr viel stärker werden kann. Eine ähnliche Stauung durch Blutsenkung kann bei schwacher Herzaktion oder bei Lähmung der Körpermuskeln an den Extremitäten infolge des Fehlens der Muskelkontraktionen eintreten, die die Entleerung der Venen nach aufwärts begünstigen (paralytische Hyperämie). In ähnlicher Weise kommt bei sehr geschwächten Individuen, kleinen Kindern, nach längeren fieberhaften oder erschöpfenden Krankheiten eine Hypostase an den abhängigen Teilen bei der Rückenlage zur Ausbildung. Es wird angenommen, daß eine Senkung des Blutes in solchen Fällen, besonders bei mangelhafter Atmung auch in den hinteren unteren Teilen der Lungen, vielleicht auch in anderen inneren Organen vorkommt, wo tatsächlich an der Leiche oft sehr starke Blutsenkungen gefunden werden. Es ist aber schwer zu entscheiden, wieviel davon im Leben oder erst nach dem Tode entstanden ist; ein großer Teil der Blutfülle ist jedenfalls postmortal, wenn auch eine vitale Senkungshyperämie in den unteren hinteren Partien der Lungen, besonders bei mangelhafter Ventilation, gleichzeitiger Atelektase, nicht in Abrede gestellt werden kann, da die Zirkulation im Lungengewebe wesentlich von der Entfaltung der Alveolen bei der Inspiration beeinflusst wird. Immerhin darf man sich durch die oft sehr starke Leichenhypostase nicht täuschen lassen.

Die Blutströmung ist bei der Stauung in den Venen verlangsamt (**Stagnatio**); bei vollständiger Behinderung des venösen Abflusses kommt es zum Stillstand (**Stasis**^{*)}). Der intravenöse Druck ist bei der Stauung erhöht, solange der arterielle Zufluß anhält. Die Füllung der Venen wird um so stärker, je länger die Stauung und der arterielle Zufluß andauert; Kapillaren und Venen werden endlich bis zum Äußersten erweitert.

Die Drucksteigerung in den Venen hat zur Folge, daß das Blut aus einer eröffneten Vene unter dem Einfluß der Stauung nicht langsam abfließt, sondern im Strahl hervorspritzt, ähnlich wie aus einer Arterie. Genauer läßt sich die Drucksteigerung manometrisch feststellen; Klemensiewicz^{5m)} fand nach zentraler Abklemmung der Vene eine Drucksteigerung um 93% und mehr des Ursprünglichen.

Die Ausdrücke Stagnation, Blutstockung, Stase werden in sehr verschiedenem Sinne, oft sogar gleichbedeutend gebraucht, und es ist wünschenswert, daß in dieser Beziehung eine gewisse Einheitlichkeit erzielt wird. Wir wenden die Ausdrücke Stauung, Stagnation, auf die Verlangsamung der Strömung durch Behinderung des Abflusses an, gleichviel ob diese durch Verminderung der treibenden Kräfte oder durch mechanische Einwirkung, Druck auf die Venen zustande kommt. Der Ausdruck Stase sollte auf den Stillstand des Blutes beschränkt bleiben, und zwar sowohl in den Kapillaren und in den Venen, als auch in den Arterien, denn beides läßt sich

^{*)} ἡ στάσις, das Stehen.

nicht voneinander trennen. Eine Beschränkung des Ausdruckes auf die Stagnation in den kleinsten Gefäßen („Kapillaren und den sich anschließenden Teilen der Venen und Arterien“, v. Recklinghausen⁵⁾ S. 53) erscheint nicht gerechtfertigt.

Stase ist aber nicht gleichbedeutend mit dem einfachen Ruhezustand des Blutes nach der Aufhebung der Zirkulation, z. B. in einem mit Blut gefüllten Gefäß zwischen zwei Ligaturen oder mit dem Stillstand des Blutes in den Gefäßen der Leiche. Für die „mechanische Stase“ durch Behinderung des Abflusses bei erhaltenem Zufluß ist stets die Überfüllung der Gefäße mit veränderter Verteilung der flüssigen und festen Bestandteile charakteristisch.

Im allgemeinen setzen die Venen infolge ihrer Dünnwandigkeit und ihrer meist geringen Muskulatur, besonders ihres geringeren Reichtums an zirkulären Muskelfasern unter dem Einfluß einer Stauung der Ausdehnung keinen oder nur sehr geringen Widerstand entgegen. Zweifellos kann die Entleerung aber auch durch geeignete Kontraktionen begünstigt werden. Es besteht eben ihre Funktion in erster Linie darin, daß sie den Abfluß des Blutes ohne Schwierigkeit vermitteln. Dem entsprechend ist für eine große Anzahl von Verbindungen gesorgt, die den Abfluß ohne weiteres gestatten, wenn einer oder mehrere Äste verlegt sind; dabei kann auf kürzeren Strecken sehr leicht eine rückläufige Strömung eintreten. An den mit Klappen versehenen Venen wird die Rückströmung nach der Peripherie erschwert, aber nicht ganz verhindert. An den größeren Hautvenen sieht man schon bei mäßiger Stauung (Aderlaßbinde) die angeschwollenen Venen nicht gleichmäßig erweitert, sondern mit Anschwellungen in der Gegend der Klappentaschen versehen, ein bekanntes, schon von Harvey^{161a)} (S. 80, 81) zum Beweis der nach dem Herzen gerichteten Strömung in den Venen dargestellte Bild. Unter dem Mikroskop kann man sich überzeugen, daß bei der Stauung z. B. in den größeren Venen der Froschzunge der Blutstrom teilweise noch zwischen den gespannten Klappen hindurchgeht, während sich in den Klappentaschen Wirbel bilden. In den klappenlosen Venengebieten (den meisten Venen des Kopfes, besonders denen des Gehirns und der Hirnhäute, dem ganzen Pfortadergebiet) fällt diese Erschwerung der rückläufigen Strömung ganz fort, was für den Abfluß des Blutes bei Verlegung der großen Gefäßstämme von großer Wichtigkeit ist.

Hier erfolgt unter dem Einfluß der Stauung, also durch die damit stets einhergehende Drucksteigerung, Umkehrung der Strömung, stärkere Füllung und Erweiterung, die fortschreitende Ausdehnung ursprünglich kleiner Seitenäste bis zur Bildung weiter Kollateralbahnen, deren erste Entstehung somit auf die veränderten mechanischen (hämodynamischen) Verhältnisse zurückzuführen ist.

Die Venen erweitern sich um so mehr, je länger die Stauung andauert; gleichzeitig tritt in den Teilen, wo die Venen in lockeres verschiebliches Gewebe eingebettet sind, eine Verlängerung und infolge derselben eine Schlängelung ein (Phlebektasis, Varix); an der Konvexität der Windungen bilden sich stärkere sackförmige Ausbuchtungen, oft mit starker Verdünnung der Wand, während an anderen Stellen die Wand durch Bindegewebswucherung sich erheblich verdicken kann. Bekanntlich sind varikös erweiterte Venen am häufigsten an den unteren Extremitäten, z. B. bei schwangeren Frauen, besonders nach wiederholten Schwangerschaften, an den Hämorrhoidalvenen, dem Plexus spermaticus, vaginalis. Zweifellos wird aber ihre Entstehung, abgesehen von ihrer Lage, durch eine besondere kongenitale Anlage begünstigt.

Insuffizienz der Venenklappen fördert die variköse Erweiterung, doch ist fraglich, ob sie primär oder sekundär — im Anschluß an länger bestehende Dilatation — auftritt.

Bildung von kollateralen Varicen.

Eine besonders wichtige Art der Stauungs-Varicen sind die durch kollaterale Strömung nach Verschuß eines Hauptstammes entstehenden Venenerweiterungen. Die beiden klassischen Beispiele dieser varikösen Kollateralvenen sind die nach Verschuß des Pfortaderstammes oder durch Behinderung des Pfortaderkreislaufes in der Leber, zweitens die nach Verschuß der unteren Hohlvene sich bildenden Kollateralen, deren nähere Beschreibung hier zu weit führen würde. Es sei hier nur bemerkt, daß die Einleitung der Kollateralvenenbildung zweifellos auf der Steigerung des intravenösen Druckes infolge des behinderten Abflusses beruht. An die Erweiterung der ursprünglich kleinen, oft minimalen Gefäße, die ihr Blut in den der Stauung unterworfenen Stamm ergießen, schließt sich zunehmendes Wachstum der Wand, Anpassung an die gesteigerte Anforderung. Mit der Erweiterung geht Hand in Hand die Umkehrung des Stromes, der nunmehr in einer der ursprünglich entgegengesetzten Richtung das Blut ableitet, so z. B. durch die *Venae gastricae* und *oesophageae* nach der *V. cava superior* anstatt nach der Pfortader bei Behinderung des Abflusses durch diese, durch die *Venae epigastricae* nach aufwärts zu den *Venae mammae* anstatt nach den *Venae iliacae* bei Verschuß der *Vena cava* usw. Das bekannte Bild des „Caput Medusae“, welches freilich in seiner typischen Form selten sichtbar ist, kommt zustande durch Entwicklung einer weiten kollateralen Vene im Verlauf des Ligamentum teres (*V. parumbilicalis*), durch welche das Blut anstatt durch den Pfortaderstamm durch die *mammae* int. zur *Vena cava superior*, durch die *V. epigastricae* nach abwärts zur *V. iliaca* geleitet wird. In bezug auf die große Literatur sei auf die Arbeiten von Thomas^{161b)} und Saxer^{161c)} verwiesen.

Die feineren Veränderungen der Zirkulation bei der Stauung.

Um vorübergehende Stauung an den Gefäßen der ausgespannten Schwimmhaut zu zeigen, genügt es, an dem kuraresierten Frosch einen Faden um das Knie zu schlingen und während der Beobachtung leicht anzuziehen und wieder nachzulassen; sobald die Behinderung des Abflusses eintritt, ist die Verlangsamung des Stromes sichtbar.

Eine weitere für die Stauung charakteristische Erscheinung ist die Fortsetzung der arteriellen Pulsation auf die Kapillargefäße und durch diese auf die Venen. An Stelle der sonst gleichmäßigen schnellen Strömung (auch in den Arterien) erfolgt die Bewegung infolge der Erhöhung des peripherischen Widerstandes, der sich der Entleerung entgensetzt, sofort nach dem Verschuß des Venenstammes ruckweise, synchronisch mit der Systole; oft ist eine deutliche Schlingelung der Arterien dabei bemerkbar. Die pulsatorische Bewegung, die nach dem Verschuß der Vene etwas verschieden, manchmal über eine Stunde lang anhält (Löwit^{163a)}) zeigt sich gleichzeitig an den Kapillargefäßen und Venen. Bevor unter zunehmender Füllung der Venen und Kapillaren die Strömung allmählich zum Stillstand kommt, wird das Blut bei jeder Systole eine kleine Strecke weit vorgeschoben um bei jeder Diastole wieder zurückzuweichen; an Stelle der Strömung ist eine oszillatorische Bewegung ge-

treten, das sog. „*va et vient*“ der Franzosen (Dubois^{164b}), Poiseuille^{64a})). Der Rhythmus ist derselbe in Arterie, Venen und Kapillaren, doch kommen in den einzelnen Fällen Verschiedenheiten vor, indem entweder die Vorwärts- oder die Rückwärtsbewegung stärker sein kann. Löwit unterscheidet vier Typen der Bewegung je nach dem verschiedenen Grade der Bewegung in den drei Gefäßabschnitten; im seltensten Falle fehlt die oszillierende Bewegung vollständig. Sie ist der Ausdruck für den völligen Ausgleich der Druckdifferenzen zwischen Arterien und Venen (Löwit) oder vielmehr für die elastische Wirkung der Gefäßwand gegenüber der Herzkontraktion. Sobald die Arterie verschlossen wird, hört die Bewegung auf (Poiseuille^{64a}); s. auch Cohnheim¹⁶³)).

Die feineren Veränderungen bei der Stauung lassen sich am deutlichsten und leichtesten an der ausgespannten Froschzunge verfolgen.

Bekanntlich besitzt diese beiderseits einen größeren Venenstamm und eine daneben verlaufende Arterie; die beiden Hauptvenen stehen durch ein starkes bogenförmiges Gefäß etwa in der Mitte miteinander in Verbindung; venöse Stauung mit Hyperämie der Zunge entwickelt sich in der Regel an dem kuraresierten Tiere nach kurzer Zeit durch Druck des Kiefers; in wirksamer Weise erzielt man sie in der einen Hälfte der Zunge durch Unterbindung des einen venösen Stammes und der Verbindungsvene. Die Folgen lassen sich sofort unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung beobachten. Verlangsamung der Zirkulation in den Venenstämmen und vielen Kapillaren bis zum vollständigen Stillstand, deutliche Pulsation in Kapillaren und kleinen Venen, wo die Strömung noch erhalten ist, pralle Füllung der Kapillaren und Venen im Bereiche der Stase. In dem peripherischen Teile, wo die Kapillaren der beiden Venengebiete ineinander übergehen, stellt sich allmählich stärkerer Abfluß des Blutes nach dem offenen Gefäß her, so daß die Stauungshyperämie nach einiger Zeit nachläßt. Werden beide Venenstämmen an der Basis der Zunge gleichzeitig unterbunden, so erzielt man in kürzester Zeit eine sehr starke allgemeine Stauungshyperämie der ganzen Zunge, an die sich sehr bald die Schwellung durch seröse Transsudation anschließt.

Die **mechanische Stase** in den kleinen Gefäßen.

Das mikroskopische Bild der Gefäße, besonders der Kapillaren bei der Stauung ist dadurch ausgezeichnet, daß die roten Blutkörperchen mit dazwischen gelagerten Leukocyten das gesamte Lumen des erweiterten Gefäßes einnehmen; der plasmatische Randstrom ist verschwunden, sehr bald ist von plasmatischer Flüssigkeit zwischen den Blutkörperchen nichts mehr zu sehen; ist Stase eingetreten, so ist das Gefäß durch eine homogene rote Masse vollständig ausgefüllt, in der die einzelnen roten Körperchen nicht erkennbar sind (auch als hyaline rote Thrombose bezeichnet). Dieses Bild erhält sich unverändert, solange die Stase anhält, doch kann man sich leicht überzeugen, daß die roten Blutkörperchen noch als solche erhalten und nicht miteinander verklebt sind; bei Lösung der Ligatur oder an vielen Stellen auch spontan stellt sich die Zirkulation wieder her; man sieht ein Blutkörperchen nach dem andern sich von der homogenen Masse ablösen und durch die Strömung fortgerissen werden. (S. auch Lubarsch¹⁸⁶) S. 133.)

An gehärteten und gefärbten Präparaten erscheinen die Blutkörperchen wohl erhalten, aber dicht aneinander gedrängt und dadurch deformiert.

Eine weitere sehr wichtige Erscheinung besteht in dem Austritt roter Blutkörperchen durch die Gefäßwand, der Diapedese der Erythrocyten. (S. darüber unter Hämorrhagie.)

Die **Stase** durch **chemisch-physikalische** Einwirkungen.

Der gleiche Zustand der Stase, wie er als mechanische Folge der Stauung in den kleinen Gefäßen eintritt, kommt auch ohne diese Ursache, wenigstens ohne nachweisbare Behinderung des Abflusses, unter der Einwirkung chemischer und physikalischer Agentien vor. Gerade diese ist es, die man in erster Linie unter dem Ausdruck Stase verstanden hat (vgl. v. Recklinghausen) und der man lange Zeit die größte Bedeutung bei der „Entzündung“ zuschrieb. Unter diesem Gesichtspunkte ist auch die Entstehung der Stase wiederholt eingehend untersucht und ebenso verschieden beurteilt worden. Hier seien namentlich die älteren Untersuchungen von Kaltenbrunner^{161a}*) und besonders die späteren von Brücke¹⁶⁴), Wharton Jones^{143c}), H. Weber¹⁶²) und anderen an den durchsichtigen Membranen von Kalt- und Warmblütern hervorgehoben.

Zunächst muß man von der Stase im eigentlichen Sinne den Zustand der Gerinnung (Fällung) der Eiweißkörper der Blutflüssigkeit, Abtötung der Blutkörperchen und der Gefäßwand durch konzentrierte ätzende Gifte (Mineralsäuren, Metallsalze, Alkalien, Phenol und ähnlich wirkende organische Substanzen, sowie durch hohe Hitzegrade) unterscheiden (Koagulationsstase Cohnheims).

Ein Zustand der Stase, der im Gegensatz zu dieser durch Wegfall der Ursache sofort wieder aufgehoben werden kann — ebenso wie die mechanische Stase —, läßt sich bei erhaltener Zirkulation z. B. in der Schwimmhaut des Frosches durch Betupfen mit sehr verschiedenen Agentien, verdünnten Säuren, Salzlösungen, Kali, Ammoniak, Alkohol usw. herbeiführen. Nach der Schilderung von H. Weber¹⁶²) tritt dabei in der Regel Kontraktion der Arterien, sehr geringer Zufluß von Blutkörperchen durch diese, Stillstand und kurze Zeit anhaltendes Oszillieren in der Vene, endlich Zuströmen des Blutes aus den gefüllten Venen in ihre Äste und in die Kapillaren ein, so lange, bis diese, soweit die Einwirkung reicht, strotzend gefüllt sind. Weber konnte die gleiche Stase auch nach Aufhebung der Zirkulation durch gleichzeitige Umschnürung von Arterie und Vene erzielen, wobei an den Arterien abwechselnd Kontraktion und Erschlaffung, dann konstante Erweiterung eintrat. Beim Auftragen des Reagens trat auch dann ein lebhaftes Zuströmen des Blutes in Venen und Arterien in die Kapillaren ein, wobei die Blutflüssigkeit schwand und die Blutkörperchen dicht aneinandergedrängt und unkenntlich wurden — also reguläre Stase.

Die Lösung der Stase nach Aufhebung der Ligatur hängt von der größeren oder geringeren Konzentration des Mittels ab, d. h. bei stärkerer Konzentration kommt der Zustand der Koagulationsstase gleich. Die Stase tritt also — nach Aufhören der Zirkulation — durch gewisse Bewegungserscheinungen in den Gefäßen selbst ein, die, wie man hinzufügen kann, nur durch Veränderungen des Inhaltes oder des umgebenden Gewebes oder der Gefäßwände selbst bedingt sein können. Diese Möglichkeiten sind zur Erklärung verwertet worden, die ersteren in mehr physikalisch-chemischem Sinne durch Zuhilfenahme von Flüssigkeitsaustausch durch Osmose unter dem Einfluß der Chemikalien, durch plötzliche Veränderung des Parenchyms

*) „Globuli sanguinei in massam rubram, aequabilem, circumscriptam, canales bene infarciunt et cohaerentem abeunt“ Kaltenbrunner S. 38.

durch Aufnahme fremdartiger Stoffe, so daß der Stoffwechsel verändert oder aufgehoben wird, und eine momentane oder dauernde Stockung des Blutes entsteht (Vierordt^{162a}, ähnlich Wharton Jones^{145c}), Schuler^{162c}), Boner^{164a}), Buchheim^{162b})). Die zweite Möglichkeit liegt hauptsächlich der Annahme Cohnheims¹⁶³) zugrunde, daß sich an die Koagulationsstase durch stärkere Einwirkung der Ätzung eine zweite Zone der Stagnation bis zur Aufhebung der Blutbewegung und endlich eine Zone „hyperämischer Verlangsamung“ anschließt, als deren Ursache C. die Alteration der Gefäßwandungen betrachtete, die im ersten Bezirk eine Nekrose, in der Nachbarschaft eine geringere Veränderung ist, welche vielleicht größere Reibungswiderstände, zugleich aber auch Erschlaffung, Lähmung der Muskelfasern, dadurch Erweiterung zur Folge hat und sich weit über den Ort der ersten Einwirkung erstrecken kann. Die Blutkörperchen verhalten sich in den stagnierenden Kapillaren, in denen eine Koagulation nicht zustande gekommen ist, ganz ebenso wie bei Stase durch venöse Stauung.

Natus und Ricker haben auf Grund ihrer mehrfach zitierten Untersuchungen am Kaninchen-Pankreas eine neue Theorie der Stase aufgestellt, die sie als durchaus vitalen, „neuromuskulären und neurokapillären Vorgang“ bezeichnen, indem sie davon ausgehen, daß die Blutbewegung nicht allein die Arbeit des Herzens, sondern auch der Gefäße und Kapillaren ist. Ist der den Gefäßen zufallende Teil der Arbeit auf den Nullpunkt gesunken, „so haben wir die Stase, — jenen merkwürdigen Zustand, bei dem nichts Sichtbares den Lauf des Blutes hemmt, und dieses doch unbeweglich verharret“. Erweitert sich die Strombahn durch Abnahme der Konstriktorenerregbarkeit und Reizung der länger erregbaren Dilatatoren, so fließt das Blut anfänglich beschleunigt, später verlangsamt und gelangt schließlich zum Stillstand durch Aufhebung der vom Nervensystem abhängigen Gefäß- und Kapillarbeit (a. a. O. S. 22), während Veränderungen der Blutkörperchen mit Sicherheit auszuschließen sind.

Wir haben bereits mehrfach darauf hingewiesen, daß die Innervation der Kapillaren und ihre Kontraktilität (unter Nerveneinfluß) noch keineswegs als gesicherte Tatsachen zu betrachten sind; über die oben dargelegte neue Theorie der Stase läßt sich also noch kein sicheres Urteil ohne genauere Nachprüfung abgeben*). Es sei hier ferner darauf hingewiesen, daß bei jeder noch so vorsichtigen Versuchsanordnung gelegentliche mechanische Stasen durch Zerrung oder Kompression kleiner Gefäße sich kaum ausschließen lassen. (S. darüber auch Eberth und Schimmelbusch^{149a}) S. 55.)

Folgen der Stauungshyperämie.

Zu den oben erwähnten Eigenschaften der Organe im Zustande der Stauungshyperämie gesellen sich bei längerem Bestehen noch andere, die teils mechanischer, teils chemischer Natur, durch die verminderte Sauerstoffzufuhr und vermehrte Kohlensäureanhäufung bedingt sind. Der gesteigerte Druck in den Venen (und kleineren Gefäßen) hat vermehrte Bindegewebswucherung, Verdickung der Gefäßwand und des umgebenden Gewebes zur Folge, die man als reaktive Erscheinung auffassen kann. Die Folge ist deutliche Ver-

*) Nach den oft wiederholten Beobachtungen an Kaltblütern (Fröschen) scheint mir die Annahme besonderer nervöser Einwirkungen auf die Kapillaren zur Erklärung der Stase durch physikalisch-chemische Ursachen nicht erforderlich zu sein.

mehrung der Konsistenz, besonders an sehr gefäßreichen Teilen, Milz*), Leber, Lungen, Nieren (Stauungs- oder zyanotische Induration). Auch die Bindegewebskapseln der Organe verdicken sich unter dem Einfluß der vermehrten Spannung.

In ähnlicher Weise ist, wie es scheint, die eigentümliche Verdickung der Weichteile und sogar der Knochen an den Enden der Extremitäten bei lange bestehender Stauung mit Zyanose zu beurteilen, die als „Trommelschlägelfinger“ bekannt ist, eine kolbige Anschwellung der Endphalangen mit konvexer Krümmung der Nägel, die bei Lungenkranken, besonders Bronchiektasie mit putriden Sekretion, ferner bei kongenitalen Herzfehlern (Bamberger¹⁶⁶), Krüger¹⁶⁸)) beobachtet wird. Die Spitzen der Endphalangen zeigen höckerige Knochenwucherungen, dazu können sich anfangs fein poröse, später höckerige selbst stachelige Knochenneubildungen an den Enden der Knochen des Vorderarms und des Unter-, selbst des Oberschenkels gesellen, die sich genau wie die Produkte einer ossifizierenden Periostitis verhalten und auch während des Lebens mit Schmerzen verbunden sind. Ob die Zustände, die P. Marie¹⁶⁹) als „Osteoarthropathie pneumique“ bezeichnet hat, in dieselbe Kategorie gehören, ist zweifelhaft; jedenfalls handelt es sich um sehr viel schwerere Akromegalie-ähnliche Wucherungen. Während ein Teil jener Veränderungen wohl sicher auf die Stauung als solche zurückgeführt werden muß, werden andere — besonders die diffusen Periostwucherungen der Arm- und Unterschenkelknochen in der Nähe der Gelenke — z. T. als Folge einer toxischen Einwirkung, vielleicht von dem zersetzten Sekret der Bronchiektasien (?), aufgefaßt, analog der durch andere Gifte hervorgebrachten Knochenneubildungen (Bamberger¹⁶⁶)), toxische ossifizierende Osteoperiostitis (M. Sternberg¹⁶⁷)).

Maresch¹⁷⁰) nahm in einem solchen Falle von sehr verbreiteter Osteoperiostitis mit Trommelschlägelfingern bei Lungentuberkulose vasomotorische Störungen an als Ursache der Zyanose und der Knochenerkrankung; E. Ebstein¹⁷¹), der mit Recht auf die verschiedenartige Ätiologie der Trommelschlägelfinger hinwies, erklärt die Affektion in einem Falle von Aneurysma der Art. subclavia durch neuritische Veränderung durch Druck auf die Nerven.

In dieselbe Gruppe gehört allem Anschein nach die bei chronischer Stauungshyperämie nicht selten vorkommende Hyperostose des Schädeldaches mit Verwachsung der Dura mater, die einen sehr hohen Grad erreichen kann, ohne daß eine andere Ursache dafür nachweisbar ist, vielleicht auch das Schwangerschaftsosteophyt, doch mögen dabei aktive Kongestionen eine größere Rolle spielen. Man kann diese gesteigerte Gewebsneubildung bei chronischer Blutstauung wohl in ähnlicher Weise erklären wie die analoge Gewebswucherung des Bindegewebes und der Knochen, sogar der Epidermis bei chronischer Lymphstauung (Elephantiasis), wo die wesentliche Ursache in der Anhäufung von Nährmaterial (Ernährungsflüssigkeit) zu suchen ist.

Diesen Wucherungserscheinungen stehen degenerative Prozesse gegenüber, die teils auf die mechanische Druckwirkung der ausgedehnten Kapillaren und venösen Gefäße, teils auf Störungen der Ernährung und des Gaswechsels zu beziehen sind. Am meisten charakteristisch sind diese Folgezustände an

*) Die typische Stauungsinduration der Milz findet sich fast ausschließlich bei allgemeiner Stauung, z. B. bei Herzfehlern, während bei der Stauung im Pfortaderkreislauf (bei Lebercirrhose) die Milz zwar sehr viel stärker vergrößert sein kann, aber eine schläffere, zähe Konsistenz zeigt (Oestreich¹⁷⁴)).

der Leber, demjenigen Organ, das durch seinen Gefäßreichtum, die Anordnung seiner Gefäße und die Einmündung seiner abführenden Venen unmittelbar unter dem rechten Vorhof am stärksten dem Einfluß einer zentralen Stauung ausgesetzt ist. An die Erweiterung der Vena centralis und der benachbarten Kapillaren, die bei anhaltender Stauung immer größere Bezirke einnimmt, schließt sich der Schwund der Leberzellen durch Druckatrophie, oft mit Anhäufung von Pigment und Fett in den Zellen an, so daß schließlich ein großer Teil des Läppchens bis auf die Randzone vollständig seiner Zellen beraubt wird.

Die fleckige fettige Entartung des Herzmuskels nach anhaltender Stauung bei Herzfehlern (nach Ribbert¹⁷²) zunächst im Anschluß an die venösen Gefäße des Herzmuskels), die nicht selten vorkommende fettige Entartung des Nierenparenchyms ist in ähnlicher Weise zu deuten.

An die Stauungshyperämie schließt sich sehr häufig der Austritt von flüssigen Bestandteilen des Blutes an (Stauungshydrops, Stauungsödem), der an anderer Stelle ausführlich behandelt wird.

Der Austritt roter Blutkörperchen aus den Gefäßen infolge anhaltender Blutstauung, die sich bis zur Stase in einzelnen Gefäßgebieten steigern kann, ist eine häufige Erscheinung, am allerdeutlichsten in den Lungen, aber auch an den Schleimhäuten, besonders des Magens. Die Stauungslunge zeigt oft eine enorme Erweiterung und Ausbuchtung der Kapillargefäße der Alveolarwand, daran schließt sich die Quellung und Ablösung der oft außerordentlich stark vergrößerten Alveolarepithelien, die mit Fettröpfchen, besonders aber mit lipoiden Substanzen (sogenanntem Myelin) und mit eisenhaltigen Pigmentschollen beladen sind (Herzfehlerzellen). Freie Blutkörper finden sich nur ausnahmsweise, so daß anzunehmen ist, daß die Aufnahme und Umwandlung des Blutfarbstoffes vielleicht unmittelbar von den Gefäßen aus oder nach vorheriger Lösung stattfindet (Neumann¹⁷³). Ähnliche Pigmentierungen durch eisenhaltiges körniges Blutpigment sind auch an andern Teilen nach chronischer Stauung sehr häufig (Magenschleimhaut).

Steigert sich die Stauungshyperämie zur vollständigen Stase des Blutes bei vollständiger Behinderung des Abflusses und — wenigstens anfangs — noch bestehendem Zufluß, z. B. durch Kompression der Venen einer Extremität durch Umschnürung, so ändert sich das Bild wesentlich. Die pralle Füllung der Gefäße mit Blut führt zu reichlichem Austritt von Serum mit roten Blutkörperchen; infolge der Aufhebung des Gaswechsels stirbt das Gewebe in kurzer Zeit ab (Gewebsasphyxie) und wird durch Diffusion des gelösten Farbstoffes blutig verfärbt, besonders bei Hinzutritt von Zersetzungserregern (asphyktische Gangrän). (Über die Folgen der Stase am Darm vgl. Kader^{174a}.) Das Blut in den größeren Venen wird durch Austritt des Plasma in die Umgebung eingedickt; oft tritt Koagulation ein.

Venöse Stauung nach Verschuß von Endarterien.

Abgesehen von der primären mechanischen Behinderung des venösen Abflusses kann eine Stauungshyperämie auch die Folge eines Mangels der treibenden Kraft, also in erster Linie der Kontraktion des linken Ventrikels für den großen, des rechten Ventrikels für den kleinen Kreislauf sein. Insuffizienz der Herztätigkeit. Verminderung des arteriellen Drucks, Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit haben stärkere Anhäufung des Blutes in den

Venen und Kapillaren zur Folge, infolgedessen mehr oder weniger ausgeprägte Zyanose, Stauungshyperämie der inneren Organe. Die mangelhafte Entleerung des linken Ventrikels bedingt aber auch durch Rückwirkung auf den Lungenkreislauf und den rechten Ventrikel mechanische Behinderung der Entleerung der großen Venen in den rechten Vorhof.

Eine lokale venöse Stauung mit mehr oder weniger starker Hyperämie bis zur Stase in den Kapillaren kann infolge des Verschlusses einer Arterie zustande kommen, wenn diese nach dem Typus einer Endarterie verzweigt, d. h. ohne ausreichende kollaterale Verbindungen ist. Wird eine solche Arterie verschlossen, so tritt Stillstand des Blutes in den abführenden Venen ein. Der Stillstand erklärt sich durch das plötzliche Aufhören der treibenden Kraft. Doch tritt eine einigermaßen erhebliche Hyperämie des Gebietes nur dann ein, wenn noch ein relativ reichlicher Zufluß durch das Kapillarnetz oder auch durch kleinere Arterien vermittelt wird. Man kann auch diese Erscheinung sehr leicht an der Zunge des Frosches beobachten, wenn man eine der beiden Hauptarterien unterbindet. Mit dem Stillstand des Blutes in der Arterie, die sich etwas zusammenzieht, tritt auch sofort Stillstand in der zugehörigen Vene ein; da diese mit den Nachbargebieten durch reichliche Kapillaren in Verbindung steht, so erfolgt von hier aus ein Zuströmen des Blutes, das zur Überfüllung eines Teils der Gefäße führt, während an anderen Stellen ein Abfluß nach freien Nachbargefäßen stattfinden kann; nicht selten sieht man eine partielle Umkehr des Blutstromes in einigen venösen Gefäßen eintreten, z. T. auch in den Arterien (v. Recklinghausen, Cohnheim¹⁶³), Kossuchin¹⁷²), Goldenblum^{155a}), Thoma⁷), Löwit¹⁶⁵), eigene Beobachtung).

Nach Löwit sind nur bei gleichzeitiger Drucksteigerung in den Venen (durch Ligatur) und Drucksenkung in den Arterien die Bedingungen für einen mächtigen rückläufigen Blutstrom geschaffen. Geringere Grade kommen jedoch stets auch ohne Verschuß der Vene, z. B. an der Froschzunge, zur Beobachtung. (S. auch die vorzügliche Schilderung der Folgen einer Durchtrennung der Arterien der Froschschwimmhaut bei Wharton Jones^{145c}.)

In ähnlicher Weise entsteht eine venöse Stauungshyperämie am Gehirn bei plötzlichem Verschuß eines großen Arterienstammes, z. B. der Arteria fossae Sylvii durch einen Blutpfropf. Tritt der Tod 24—48 Stunden nach diesem Ereignis ein, so findet man die Äste der verschlossenen Arterie gefüllt (zuweilen stärker als die der anderen Seite). Der entsprechende Teil der Hemisphäre zeichnet sich durch deutliche Schwellung (Ödem) aus, so daß die mediale Fläche weit über die Mittellinie ausgebuchtet sein kann; die venösen Gefäße sind ebenfalls gefüllt, sowohl an der Oberfläche als in der Tiefe; an Stelle der zu erwartenden Anämie ist eine mehr oder weniger deutliche venöse Hyperämie der Häute und des Markes (Marchand⁴⁷) s. Uht-hoff^{17a}) Taf. 23. S. 966) vorhanden, während die graue Substanz im allgemeinen blaß ist. Doch kommen auch in dieser, besonders in den großen Ganglien, stark hyperämische, selbst hämorrhagische Parteen vor. Besonders deutlich sind diese in der grauen Substanz bei Verschuß kleinerer Arterienäste, während die weiße Substanz dabei anämisch bleibt.

In noch viel höherem Maße entwickelt sich die Stauungshyperämie aus der anfänglichen kollateralen fluxionären Hyperämie bei Verschuß eines Lungenarterienastes bei schon vorhandener venöser Stauung im Lungenkreislauf. Da die Lungenarterien ebenfalls nach dem Typus der Endarterien

verzweigt sind, also keine größeren arteriellen Verbindungen unter sich haben, so ist auch hier die Folge eines Verschlusses unter allen Umständen zunächst Stillstand des Blutes in der Arterie und in den zugehörigen Venen. Bei günstigen Zirkulationsverhältnissen pflügt sich die Störung bald auszugleichen, da bei dem großen Reichtum an weiten Kapillargefäßen von den noch offenen Seitenästen der Lungenarterie und von den Bronchialarterien dem abgeschlossenen Gebiete Blut unter hinreichendem Druck zugeführt wird; ist

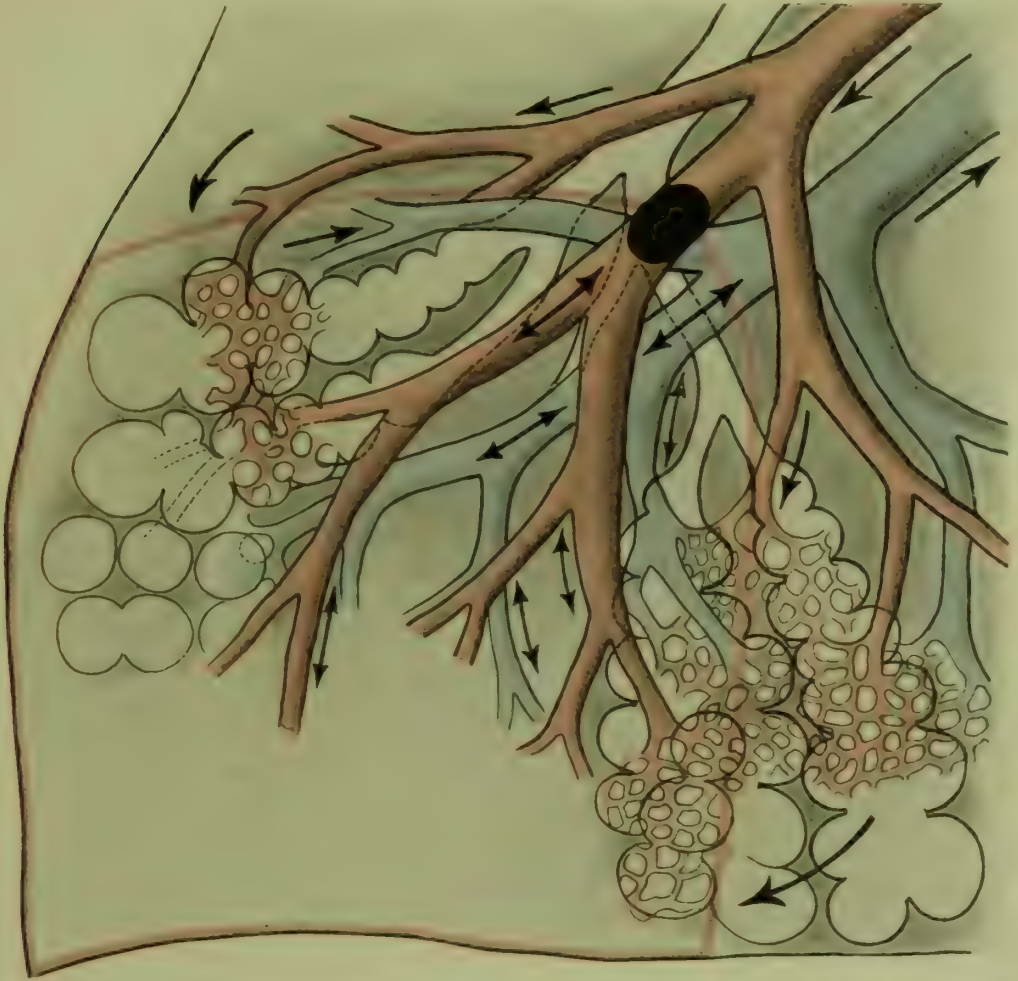


Fig. 1. Schema des hämorrhagischen Infarktes der Lunge infolge von Verschuß eines Arterienastes bei gleichzeitiger Stauung in der Vena pulmonalis.

Arterie rot, Vene blau. Die Doppelpfeile bedeuten Stillstand des Blutes.

jedoch der Abfluß des Venenblutes durch gleichzeitige Stauung von seiten des Herzens (bei Klappenfehlern oder Herzinsuffizienz) erschwert (Cohnheim und Litten¹⁷⁶), so entwickelt sich durch das allseitig zuströmende Blut ohne regulierten Abfluß eine gewaltige Stauungshyperämie bis zur vollständigen Stase mit Austritt der roten Blutkörperchen: das Bild des **hämorrhagischen Infarktes** (s. unten). Daß dazu außer der Erschwerung des Lungenvenenabflusses eine Schwächung des Kapillarkreislaufes durch gleichzeitig vorhandene Verlegung von anderen Lungenarterienästen mit beitragen kann (Cohnheim und Litten), ist wohl nicht zu bezweifeln. Cohnheim legte

den Hauptwert bei der Entstehung des hämorrhagischen Infarktes auf den Rückfluß des Blutes in den Venen, was Cohn^{74a)}, v. Recklinghausen und Thoma mit Recht bestreiten.

Ein weiteres Gefäßgebiet, in dem nach Verschluß eines (größeren) Arterienstammes das Bild der schwersten Stauungshyperämie und des hämorrhagischen Infarktes sich entwickelt, ist das der Mesenterialarterien, obwohl diese bekanntlich nicht als „Enderterien“ im gewöhnlichen Sinne zu betrachten sind, sondern sogar zahlreiche arterielle Anastomosen besitzen. Es zeigt sich hier, daß die Folgezustände eines arteriellen Verschlusses davon abhängen, ob diese Anastomosen funktionell ausreichend sind oder nicht; bei der großen Längsausdehnung des Gebietes am Darmkanal erweisen sie sich als nicht ausreichend (Litten), um so weniger, als infolge eines zentralen Verschlusses die Arterie sich kontrahiert. Sie führen wohl reichlich Blut dem abgesperrten Gebiete zu, aber nicht mit dem erforderlichen Druck; da auch hier zunächst Stillstand in der Vene infolge des Arterienverschlusses eintreten muß, werden die sämtlichen kleinen Gefäße bis zum Blutaustritt überfüllt, die Venen gewöhnlich bald durch Gerinnung verschlossen. Das Bild entspricht genau dem des primären Verschlusses der Mesenterialvenen. Die Folge ist in beiden Fällen eine bald eintretende hämorrhagische Nekrose der Darmwand.

Seltener entwickeln sich, und zwar nach den Erfahrungen an der Leiche, hauptsächlich nach dem Verschluß kleinerer Arterienäste in der Nähe des Darmes, anämische Nekrosen.

Die oft wiederholten experimentellen Untersuchungen bei Tieren (Cohn^{74a)}, Litten^{175a)}, Faber^{175b)}, Sprengel¹⁷⁷⁾, Niederstein¹⁷⁸⁾, Talke¹⁷⁹⁾, Ravenna¹⁸⁴⁾) bestätigen im allgemeinen die pathologisch-anatomischen Befunde. In bezug auf letztere sei hier auf die Zusammenstellungen von Neutra¹⁸¹⁾, Deckart¹⁸⁰⁾, Wilms¹⁸²⁾ und die Arbeit von Pommer¹⁸³⁾ verwiesen.

An der Froschzunge konnten Thoma und Goldenblum^{185a)} im Gegensatz zu Cohnheim durch Unterbindung selbst mehrerer Arterienstämme ebensowenig wie der Verfasser einen hämorrhagischen Infarkt zu erzeugen; die Störung beschränkte sich auf Hyperämie und partielle Stase.

Zu erwähnen sind im Anschluß an die Verschlüsse von Enderterien die der Pfortaderäste in der Leber, die nicht selten die Bildung scharf abgegrenzter, keilförmiger, dunkelgeröteter Herde, aber nicht eigentliche hämorrhagische Infarzierung zur Folge haben. Es handelt sich auch hier um das Bild einer venösen Stauung infolge des Mangels der treibenden Kraft; die zentralen Teile der Leberläppchen sind stärker gerötet, der Verschluß der Pfortaderäste, ja sogar des ganzen Stammes kann jedoch bei längerem Bestehen durch Erweiterung der Arterie ausgeglichen werden.

III. Die Blutung (Haemorrhagia, Haemorrhoea, Ecchymosis)*.

Blutaustritt aus den Gefäßen erfolgt entweder durch eine traumatische Einwirkung oder ohne eine solche „spontan“.

*) Was die Nomenklatur anlangt, so bezeichnet Häorrhagie, *αἱμορραγία* (von *αἷμα* und *ρῑσσω* = *ρῑσσω*, *ρῑγγνυμι*, reißen, zerreißen, aber auch losbrechen, hervorbrechen z. B. von einer Quelle) das plötzliche oder gewaltsame Hervorbrechen oder Ausfließen des Blutes, Blutsturz oder überhaupt Blutfluß (vgl. Schneider, Griech. deutsches Lexikon).

A. Traumatische Blutungen

sind die Folge jeder stärkeren die Gefäßwand treffenden Gewalt (Verletzung), sobald dadurch eine Trennung der Kontinuität eintritt, also direkt durch eine Verwundung (Schnitt, Stich) oder mehr indirekt durch Zerrung mit Zerreißung, durch Druck, Stoß, Quetschung.

Die traumatische Blutung ist aber in ihrer Bedeutung sehr verschieden, je nach der Art des Trauma und je nach der Art und der Größe der Gefäße. Größere Arterien, die durch glatte Schnitt- oder Stichwunden eröffnet sind, können bekanntlich sehr profuse, in kurzer Zeit tödliche Blutungen verursachen, während bei Zerreißungen durch indirekte oder stumpfe Gewalten die Blutung selbst aus einer großen Arterie minimal sein kann, da sich das Gefäß sehr bald durch Kontraktion, Einrollung der zerrissenen Wand, Thrombusbildung abschließt. Aber auch bei scharfer Durchtrennung kann frühzeitig der Verschuß durch Kontraktion der Wand und Retraktion (Verkürzung) der durchschnittenen Arterie zustande kommen (B. Stilling¹⁵⁵), Marchand¹⁹¹). Abgesehen von solchen Verschiedenheiten spielt auch die Beschaffenheit der Wand, die größere oder geringere Starrheit, die Gerinnbarkeit des Blutes, die Herztätigkeit (der Blutdruck) eine große Rolle.

Durch Einwirkungen stumpfer Gewalt (Quetschung) werden vorwiegend die kleineren Gefäße verletzt, wodurch die bekannten mehr diffusen, flächenhaften Sugillationen und Suffusionen oder die umschriebenen Blutaustritte in den Weichteilen und besonders an der Oberfläche der Knochen entstehen, die traumatischen Hämatome, die je nach ihrem Sitz mit verschiedenen Namen belegt worden sind, so das Cephalhämatom der Neugeborenen (seltener bei älteren Individuen), wo der Bluterguß, verschieden von der gewöhnlichen „Kopfblutgeschwulst“, unter dem abgehobenen Periost der Schädelknochen sich findet. Ähnlich das Othämatom, der Bluterguß zwischen den Schichten der Ohrmuschel infolge von Schlag, Stoß oder Druck; ferner das extradurale Hämatom, das sich meist durch Zerreißung einer Arteria meningeal infolge einer Schädelfissur bildet und eine konkave Vertiefung an

Die von Winiwarter¹⁰⁴) und von Lubarsch¹⁸⁶) dem Wort Hämmorrhagie gegebene Deutung und die darauf begründete Einschränkung seiner Anwendung auf Blutungen durch Zerreißung ist also nicht begründet.

Haemorrhoe, αἰμορροία das Fließen des Blutes, Blutfluß (αἰμορρέω, ich fließe von Blut, habe den Blutfluß). Ferner αἰμορροίς, αἰμορροίδες sc. φλέβες, blutfließende Adern, besonders am After.

Echymosis, ἐκχέμωσις, ἐκχέμωμα das Ergießen der kleinen Blutgefäße = sugillatio, livor, von ἐκχέμω. Von Hämmorrhagie leiten sich die abgekürzten Zusammensetzungen Pneumorrhagie, Metrorrhagie, Menorrhagie, Gastro- und Enterorrhagie her.

Sugillatio der blaue Fleck von einem Schlag oder Stoß, besonders im Gesicht („Blaues Auge“) von sugillare (ursprünglich subcillare von sub-cilium) jemand braun und blau schlagen = ἐπώπιον Schlag ins Gesicht, resp. der dadurch entstandene blaue Fleck (Schneider). ὑφαίματος mit Blut unterlaufen, blutig, davon Hyphaema Blutung in der vorderen Augenkammer.

Suffusio, v. suffundo, unterlaufen, unterfließen, mit Blut unterlaufen.

Epistaxis Nasenbluten, eigentlich Abtröpfeln (ἐπιστάζω).

Vibices (vibex) Blutstriemen.

Petechien n. ital. petecchie: kleine Blutflecken.

Peliosis (πελίωσις) das Unterlaufen mit Blut, blauer Fleck, livor.

Melaena Blutungen im Magen- und Darmkanal, besonders bei Neugeborenen.

der Oberfläche des Gehirns mit entsprechender Verdrängung unter Hirndruckerscheinungen zur Folge hat.

Unter den traumatischen Blutungen des Gehirns seien hier die „roten Erweichungen“ der Rinde und des angrenzenden Markes durch Kontusion erwähnt. Die Kontusionsherde finden sich nur bei stärkerer Zertrümmerung des Schädeldaches mit Impression an der Stelle der Gewalteinwirkung, dagegen fast stets auf der der Einwirkung gegenüberliegenden Seite, also bei Schlag auf den Scheitel an der Basis des Stirn- und Schläfenlappens, bei Fall auf den Hinterkopf an dem vorderen Pol (Kontusion durch contrecoup). Das austretende Blut kann sich von hier aus in großem Umfang in den weichen Häuten verbreiten, andererseits in die Marksubstanz des Gehirns eindringen. Kleinere Blutungen in der Substanz des Gehirns können zweifellos auch durch Erschütterung ohne lokale Kontusion entstehen. Sehr häufig sind traumatische Blutungen in den weichen Häuten, nicht selten auch in der Substanz des Gehirns bei Neugeborenen infolge von Kontusion bei der Geburt, besonders bei engem Becken. Ein Teil dieser Blutungen entsteht durch Zerreißen größerer Venen, z. B. am Eintritt in den Sinus longitudinalis, offenbar infolge der gewaltsamen Übereinanderschlebung der Ränder der Scheitelbeine, in einer Anzahl von Fällen auch durch Zerreißen der Vena magna am Eintritt in den Sinus tentorii, auch mit Einrissen des letzteren (Beneke¹⁸⁷). Von anderen Organen sind die in vielen Fällen (z. B. bei Geburten mit Kunsthilfe) durch Druck entstandenen Hämatome der Nebennieren (Simmonds¹⁸⁸), Lissauer¹⁸⁹) zu erwähnen, ferner die hämorrhagischen Infiltrate der Hoden, besonders bei Beckenendlage (Simmonds¹⁸⁸) sowie die nicht seltenen Blutaustritte unter der Leberkapsel, die jedoch von Bonnaire und Durante^{188a}) als toxisch infektiös betrachtet werden(?). Große Arterien können durch indirekt wirkende Gewalt, z. B. durch Zerrung bei Frakturen und Luxationen, ebenfalls zerrissen werden, wobei gewöhnlich zuerst die Intima und die Media, dann, oft nur unvollständig, die Adventitia einreißt. Selbst die normale Aorta kann an verschiedenen Stellen durch ein indirektes Trauma, starke Erschütterung, Schleuderung des Körpers, Fall aus großer Höhe, oder auch durch Kompression des Thorax oder des Abdomen zerreißen (Revenstorff¹⁹⁰), Marchand¹⁹¹).

Das gleiche kann auch bei den größeren Venen geschehen, doch sind diese im allgemeinen gegen Zerrungen widerstandsfähiger als die Arterien.

B. Die spontanen Blutungen.

Von der alten, angeblich von Demetrius von Apamea stammenden Einteilung der Blutungen (mit Einschluß der traumatischen) in vier oder fünf Arten (Haeser¹⁹¹) lassen sich heute nach ihrer Entstehungsweise noch folgende Arten der Blutung aufrecht erhalten: 1. Die Blutung durch Zerreißen (Haemorrhagia per Rhexin), 2. die Blutung durch Zerstörung der Wand (Arrosion, H. per Diabrosin) und 3. die Blutung ohne sichtbare Kontinuitätstrennung (H. per Diapedesin)*). Selbstverständlich sind diese aus dem Altertum übernommenen Begriffe für uns nicht in derselben Form und

*) *ῤήξις* (v. *ῥήσσω*) das Zerreißen, der Durchbruch. *Διάβρωσις*, das Durchfressen (*διαβρώσκω*). *Διαπίδησις*, das Durchspringen, eigentlich *διαπίδναι* von *διαπιδνέω* das Durchsickern des Blutes z. B. aus dem Zahnfleisch, bei Aristoteles das Durchsickern der Nährflüssigkeit durch die Poren der Venen. *ἡαλψεῖς* Teilung, Trennung.

in dem gleichen Sinne beizubehalten und nicht ausreichend, wenn sie auch für einen Teil der Fälle noch ihre Geltung haben. Erst die Kenntnis der normalen Zirkulation, des Baues und der Funktion der Gefäßwand, die Bedeutung der Gefäßnerven konnte hier Klarheit bringen, die allerdings noch weit hinter dem Erstrebenswerten zurückbleibt.

Die alte Annahme einer Blutung durch Wiedereröffnung (per Anastomosin) hing mit der irrümlichen Vorstellung zusammen, daß die kleinen Gefäße nicht kontinuierlich ineinander übergehen, sondern frei enden; die für gewöhnlich geschlossenen Enden sollten sich wieder eröffnen und das Blut austreten lassen. Die Blutung durch Diapedese, deren Annahme ursprünglich auf der Vorstellung einer porösen Beschaffenheit der Gefäßwand beruhte und die daher später ebenso angezweifelt wurde, ist erst durch die mikroskopische Untersuchung des Kreislaufes wieder in ihr Recht eingesetzt worden. Tatsächlich muß auch bei diesem Hindurchtreten der Blutkörperchen durch die für gewöhnlich vollkommen geschlossene Gefäßwand eine gewisse, wenn auch minimale und vorübergehende Kontinuitätstrennung eintreten (s. unten). Eine fünfte Art des Blutaustrittes durch Auseinanderweichen der Wand bei krankhaften Veränderungen (H. per Diaeresin) ist ähnlich wie die Diabrosis größerer Gefäße kaum von einer Zerreißung zu trennen und daher als besondere Art der Blutung meist nicht beibehalten worden. Indes möchte ich dennoch diesen Begriff wieder aufnehmen für solche spontan (oder nach leichten Verletzungen) und schnell, fast unter dem Auge des Beobachters entstehenden, oft sehr umfangreichen Blutergüsse, die sich weder durch eine Zerreißung größerer Gefäße (Arterien) noch durch Diapedese aus den kleinsten Gefäßen erklären lassen. Bei der Zerreißung im eigentlichen Sinne spielt das mechanische Moment (bes. der Druck), bei der Diarese die abnorme Beschaffenheit („Zerreißlichkeit“) der Wand die Hauptrolle.

Unter Berücksichtigung der ätiologischen Verhältnisse ergeben sich weitere Unterscheidungen der nicht traumatischen Blutungen aus „mechanischen“ und aus „dynamischen“ Ursachen. Jene sind hauptsächlich durch veränderte Druckverhältnisse, im wesentlichen Steigerung des auf der Gefäßwand lastenden Druckes, oder richtiger durch ein Mißverhältnis des Druckes und der Widerstandsfähigkeit der Wand bedingt, während bei diesen das Hauptgewicht auf die Erkrankungen der Wand, Schädigung ihrer morphologischen Elemente durch giftige Stoffe, durch unbekannte in der Anlage begründete Mängel, besonders aber auch auf nervöse Einwirkungen zu legen ist. Außer der Beschaffenheit der Gefäßwand kommen Veränderungen des Blutes in Betracht.

Der Blutdruck wirkt als mechanisches Moment bei allen Blutungen mit; es ist aber selbstverständlich, daß er die größte Rolle bei den Blutungen aus denjenigen Teilen des Gefäßsystems spielt, in denen der Druck physiologisch am höchsten ist (Herz und Arterien). Daher lassen sich auch die Blutungen aus diesen am besten gesondert betrachten. Es handelt sich dabei in erster Linie um Blutungen durch Zerreißung, als besondere Fälle einer solchen kommen die Arrosionsblutungen in Betracht. Aus den Venen können Blutungen durch Zerreißung unter der Einwirkung des Blutdruckes (der normalerweise sehr gering, ja sogar negativ ist) selbstverständlich nur bei einer entsprechenden Drucksteigerung — bei den größeren nur bei gleichzeitig veränderter Wand, erfolgen. Die kleinsten Gefäße nehmen infolge

ihres besonderen Baues eine eigentümliche Stellung ein und müssen daher auch für sich betrachtet werden.*)

Eine Einteilung der spontanen Blutungen nach einem einheitlichen, z. B. dem ätiologischen Prinzip läßt sich kaum durchführen; wir werden folgende zugrunde legen:

I. Blutungen durch Kontinuitätstrennung größerer Gefäße:

1. des Herzens,

2. der (größeren) Arterien | a) durch Zerreißung
| b) durch Arrosion

3. der Venen | a) durch Zerreißung
| b) durch Arrosion.

II. Blutungen aus kleineren Gefäßen und Kapillaren.

a) Durch Zerreißung und Diärese

b) durch Arrosion

c) durch Diapedese.

1. aus mechanischer Ursache (Stauungsblutung, Verstopfungsblutung),

2. aus entzündlich-degenerativen Ursachen,

3. aus nervösen Ursachen,

4. Blutungen bei sog. hämorrhagischer Diathese.

I. Blutungen aus größeren Gefäßen.

1. Durch Zerreißung des Herzens.

Rupturen des Herzens mit tödlicher Blutung in den Herzbeutel kommen fast nur bei älteren Leuten und in der Regel am linken Ventrikel bei Erkrankungen der Muskulatur vor. Die häufigste Ursache ist Nekrose (Infarkt-bildung) mit nachfolgender Erweichung (Myomalacie) infolge von Verschlüß der Koronararterien, sehr viel seltener andere Entartung (diffuse Verfettung und Atrophie), chronisches Herz-Aneurysma mit Verdünnung der Wand, Abszeßbildung. (S. d. Zusammenstellungen von Meyer¹⁹³), Winkler¹⁹⁴), Romeick¹⁹⁵.) Eine Zerreißung der normalen oder selbst hypertrophischen Herzmuskulatur infolge heftiger Körperanstrengung oder selbst psychischer Erregung ist mehrfach behauptet worden, aber sehr zweifelhaft, da das Vorhandensein geringer Degenerationsherde nicht immer sicher ausgeschlossen ist (Thorel¹⁹⁶), immerhin ist zu berücksichtigen, daß kleine Herzschielen nicht in Betracht kommen würden, ausgedehnte Veränderungen aber kaum übersehen werden dürften. Zerreißungen des normalen Herzens sollen bei Hengsten beim Koitus öfter beobachtet sein (Foerster¹⁹⁷). Gewöhnlich findet sich der Einriß an der Vorderfläche, indem das Blut sich von innen durch die erkrankte auseinanderweichende Muskulatur bis zum Epicardium hindurchwühlt und in den Herzbeutel durchbricht, der dann durch das Koagulum ausgefüllt wird (Cruveilhier¹⁹⁸)).

*) Lubarsch unterscheidet: 1. Zerreißungsblutungen (Hämorrhagieen, s. o.) 2. Diapedesisblutung; ferner: a) Stauungsblutung; b) Verstopfungsblutung; c) Infektiöse und infektiös-toxische Blutung; d) Toxische Blutung; e) Nervöse (neurotische) Blutung.

2. Blutungen aus größeren Arterien.

a) Durch Zerreißung.

Der Widerstand der normalen Arterienwand gegen Zerreißung ist sehr bedeutend und vielfach unterschätzt worden. Im allgemeinen kann man sagen, daß größere Arterien mit normaler Wandung durch den Blutdruck auch bei starker Steigerung nicht gesprengt werden.

Die Versuche von Gréhant und Quinquaud¹⁴⁹⁾ haben sehr überraschende Resultate ergeben; diese Forscher mußten sich zu ihren Versuchen enormer Quecksilbermanometer von mehr als 9 m Länge bedienen, um einen hinreichenden Druck zu erzielen. Die Carotis eines Hundes zerriß erst bei einem Druck von 7, in einem Falle sogar von 11 Atmosphären, also bei einem 35—56mal höherem Druck als dem normalen. Für eine menschliche Arterie wechselt der Druck per Quadratcent. im Moment der Ruptur zwischen 13 und 25 Kilogr. Die Carotis oder die Iliaca eines Menschen bedurfte eines Druckes von 7—8 Atmosphären zur Zerreißung, die Carotis eines 84jährigen Mannes platzte bei einem Druck von 3,3 Atmosphären. Die großen Arterien (Aorta) sind weniger widerstandsfähig als kleinere, wie die Radialis.

Von der enormen Kraftanstrengung, die dazu gehört, eine menschliche Carotis durch Wasser mit Hilfe einer Druckspritze zu sprengen, kann man sich leicht überzeugen; gewöhnlich platzt das Gefäß nicht in der Kontinuität, sondern an der Einbindungsstelle, wo die Wand eingeschnürt ist. Einrisse erfolgen meist in der Längsrichtung.

Gegenüber diesen Tatsachen ist es auffallend, daß selbst große Arterien, wie die Aorta, und viel häufiger kleinere Äste der Gehirnarterien durch den Blutdruck zerrissen werden, ohne daß makroskopisch und selbst bei mikroskopischer Untersuchung immer deutliche pathologische Veränderungen erkennbar sind. Man ist in solchen Fällen geneigt, feinere molekulare Veränderungen der elastischen Elemente und der Muskelfasern anzunehmen, die sich freilich nicht nachweisen lassen. An der Aorta kommen solche Zerreißungen der Intima und Media mit meist tödlicher Blutung am häufigsten in der Aorta ascendens, also an der Stelle des höchsten Druckes vor, gewöhnlich bei älteren Leuten mit Herzhypertrophie und bei Körperanstrengungen. In einzelnen Fällen erfolgte die Zerreißung aber bei jugendlichen Individuen mit anscheinend normalen Gefäßen, häufiger bei Verengerung oder Verschuß unterhalb des Arcus (s. Flockemann²⁰⁰⁾, Sella^{204c)}). Selbstverständlich kann in solchen Fällen der Blutdruck nicht entfernt die oben angegebene Höhe erreicht haben; es ist daher wahrscheinlich, daß die lebende kontraktionsfähige Arterie sich der plötzlichen Drucksteigerung gegenüber anders verhält als das tote schlaaffe Gefäß.

Wenn Revenstorf¹⁹⁰⁾ der Meinung ist, daß in solchen Fällen von Aortenzerreißung bei jugendlichen Individuen mit normaler (oder wenigstens anscheinend normaler) Arterienwandung ein anamnestisch nicht sicher gestelltes Trauma anzunehmen sei, so widerspricht das doch den Tatsachen. In den meisten, als Zerreißung der normalen Aorta aufgefaßten Fällen handelte es sich aber wohl sicher um gewisse, wenn auch nicht schwere Veränderungen, wie in der von Busse²⁰¹⁾ beschriebenen Zerreißung der Aorta ascendens durch heftige Körperanstrengung bei einem sehr kräftigen Manne. Hier bestanden aber ältere Klappenveränderungen (geringe Stenose(?) und Insuffizienz), die Aorta war erweitert (10 cm), das Herz sehr stark hypertrophisch. Auch in einem neuen von E. Hoffmann²⁰²⁾ mitgeteilten Falle (Aortenruptur bei

einem 23jährigen Manne infolge sehr heftiger Erregung) sollen angeblich ganz normale Verhältnisse vorgelegen haben. Doch waren nur zwei an der Basis sklerotische Aortenklappen („mit Sicherheit auf Bildungsfehler beruhend“? M.) und darunter eine weiße Endokardfalte mit Taschenbildung vorhanden. Der linke Ventrikel war etwas hypertrophisch, die Aorta weit, mikroskopisch aber „normal“. Auch bei dem 13jährigen Knaben von Wasastjerna²⁰³⁾ deutet manches auf das Vorhandensein eines nicht ganz normalen Zustandes. Mikroskopische Veränderungen der Aorta bei Ruptur beschreibt neuerdings Bay^{204d)}.

Die Größe der Blutung ist in solchen Fällen wesentlich abhängig von dem Sitz und dem Grade der Zerreißung; gewöhnlich ist diese nicht oder doch nicht sofort total, so daß das austretende Blut die Schichten der Wand (durch Spaltung der Media oder Ablösung der Adventitia) auseinanderdrängt und ein sog. Aneurysma dissecans bildet, welches nachträglich in den Herzbeutel durchbrechen kann, oder die Spaltung der Wand begleitet die Aorta auf eine längere Strecke (scheidenförmiges An. dissecans). Solche Fälle können zur relativen Heilung kommen (Bostroem²⁰⁴⁾, Versé^{204b)}), in den meisten Fällen tritt aber plötzlicher Tod infolge der Zerreißung ein. Auch in diesen Fällen lassen sich bereits vor der Zerreißung vorhanden gewesene Veränderungen der Media nachweisen, die die Spaltung und den Eintritt des Blutes ermöglichen (Marchand¹⁹¹⁾, Babes und Mironescu^{204a)}).

Bei weitem die meisten spontanen Zerreißungen der Aorta und anderer größerer Arterien werden durch die starke Verdünnung der Wand bei den wahren Aneurysmen bedingt, da hier frühzeitig ein Schwund und ein vollständiges Auseinanderweichen der Media mit immer fortschreitender Dehnung der (anfangs oft noch stark verdickten) Intima und Adventitia stattfindet.

Unter den übrigen arteriellen Blutungen nehmen weitaus die erste Stelle die der Hirnarterien ein, die häufigste Ursache des apoplektischen Anfalls. Auch hier handelt es sich in den meisten Fällen um ältere Individuen mit erkrankten Arterien (Atherosklerose, miliare Aneurysmen) und Blutdrucksteigerung infolge von Hypertrophie des linken Ventrikels, Schrumpfniere, gewaltsamer Expiration, starker Bauchpresse; doch sind die Fälle nicht selten, in denen trotz genauer Untersuchung keine Veränderung an der Rißstelle zu erkennen ist (s. auch v. Recklinghausen); auch besondere körperliche Anstrengung, psychische Erregung, Alkoholgenuß braucht keineswegs vorausgegangen zu sein. Die so auffallende Häufigkeit der Hirnblutungen gegenüber denen in andern Organen, wo spontane Zerreißungen von Gefäßen gleichen Kalibers außer bei schweren Wandveränderungen (Aneurysmen) kaum jemals vorkommen, erklärt sich wohl größtenteils aus der Art des seitlichen Abgangs der kleineren Äste unmittelbar von den größeren Stämmen, wodurch der hohe Druck von diesen fast unvermindert auf die kleineren Äste übertragen wird. Ferner durch das Vorhandensein der besonders bei älteren Individuen oft erweiterten Lymphräume um die Gefäße, wodurch der Schutz einer festen Umgebung gegenüber starken plötzlichen Erweiterungen fortfällt. Die Quelle der häufigsten Blutungen sind die von der Art. cerebri media und posterior zu den großen Zentralganglien führenden Äste, sehr viel seltener Arterien der Brücke und des Kleinhirns. (Über die Bedeutung der besonders durch Charcot u. Bouchard²⁰⁵⁾ als Ursache der Blutungen angeschuldigten wahren und falschen Aneurysmen s. Loewenfeld^{205a)}, Marchand¹⁹¹⁾, L. Pick^{205b)}, Ellis²⁰⁶⁾.)

b) Blutungen durch Arrosion (Haemorrhagia per diabrosin).

Arrosio. Ulzeröse Zerstörung der Gefäßwand kann an allen Teilen des Gefäßsystems vorkommen, am leichtesten an den kleinsten dünnwandigen,

während die größeren Arterien dem Übergreifen eines Zerfallprozesses von der Umgebung oft lange Widerstand leisten können. Die hauptsächlich in Frage kommenden Vorgänge sind: 1. Nekrose (Gangrän) mit eiterigem oder jauchigem Zerfall, 2. andere spezifisch infektiöse Nekrosen, 3. Zerstörung durch eine Verdauungswirkung, 4. durch Neubildungen.

1. Arrosionsblutungen der ersten Art sind nicht seltene Komplikationen bei phlegmonösen Eiterungen im Anschluß an Wunden und Verletzungen; die arteriellen Nachblutungen bei eiterigen Amputationswunden, die Blutungen aus der Art. anonyma bei Eitersenkungen und Kanülendruck nach Tracheotomie (Marchand¹⁹¹), Taute²⁰⁷), Martina²⁰⁸)) und ähnliche Vorkommnisse an anderen Stellen. Auf die eiterige Infiltration der lockeren Adventitia folgt die Infiltration der Media, nach deren Zerfall die Elastica interna und die geringfügige Intima dem Blutdruck nachgibt und einreißt.

Bei der Kürze der Zeit kommt es kaum zur Bildung eines Thrombus; ein solcher entsteht aber gewöhnlich bei der langsamer erfolgenden Demarkation eines gangränösen Teiles einer Extremität bei seniler Gangrän, beim Druckbrand, so daß hier die Blutungen aus den durchtrennten Arterien gewöhnlich fehlen. Dasselbe gilt von den gangränösen Höhlen der Lunge, doch kommen auch hier profuse Blutungen vor.

2. Häufig und allgemein bekannt sind dagegen die Arrosionsblutungen bei Lungentuberkulose (Haemoptysis, Haemoptoe, Pneumorrhagie); hier sind hauptsächlich zwei Formen zu unterscheiden, die Arrosionsblutungen (parenchymatöse Blutungen) aus zahlreichen kleinen Gefäßen bei der Ablösung frisch entstandener tuberkulös-käsiger Massen, besonders in den Anfangsstadien, zweitens die profusen arteriellen Blutungen in den späteren Stadien aus älteren Kavernen.

Im Verhältnis zu der großen Häufigkeit großer ulzeröser Höhlen ist das Vorkommen größerer Blutungen nicht allzu häufig; die meisten Fälle von Phthise verlaufen ohne solche bis zum Tode. Die Ursache liegt daran, daß die bei der Höhlenbildung zurückbleibenden Gefäßbalken meist einer Obliteration verfallen, bevor sie vollständig zerstört werden. Die Mehrzahl der profusen, oft schnell tödlichen Blutungen stammt aus älteren oft ganz abgeglätteten Höhlen (zuweilen bei im übrigen ganz verheilten Phthise), in deren Wand ein größerer Arterienstamm freiliegt; hier bilden sich die einseitigen aneurysmatischen Vorwölbungen der tuberkulös-käsig infiltrierten (eigentlich fibrinösen) Wandung, die sehr leicht einreißen (tuberkulöse Aneurysmen der Pulmonalarterien).

3. Typische Beispiele reiner Arrosionsblutungen sind die bei einfachem Magen- und Duodenalgeschwür eintretenden, nicht selten tödlichen Hämorrhagien aus größeren Arterien (Art. gastricae, Art. lienalis, seltener Art. hepatica, Art. gastro- oder pancreaticoduodenalis). Der Vorgang ist der, daß die im Grunde freigelegte Adventitia mit ihren Vasa vasorum, sodann die Media durch die Einwirkung des Magensaftes der Nekrose, dann der Auflösung verfällt, worauf gewöhnlich ein seitlicher Einriß erfolgt. Doch finden sich im Geschwürsgrunde auch frei hervorragende, durch Thromben verschlossene oder auch offene Arterienstümpfe.

4. Blutungen durch Arrosion größerer — noch öfter kleiner Arterien — werden durch Zerfall maligner Neubildungen, besonders von Karzinomen nicht ganz selten herbeigeführt, nachdem diese die Adventitia infiltriert und

durch Fortschreiten des jauchigen Zerfalls auf die Media den Durchbruch herbeigeführt haben.

Dies ist z. B. der Fall an den Schenkelarterien bei tiefgreifenden Geschwüren durch Zerfall von karzinomatös infiltrierten Inguinaldrüsen, ja sogar an der Aorta beim Oesophaguskarzinom durch Verwachsung und Übergreifen der Geschwulstmasse auf die Gefäßwand.

Die gleiche Bedeutung haben die von Veränderung des Inhaltes aus hervorgerufenen Zerstörungen der Arterienwand; meist handelt es sich auch hier um infektiöse Prozesse, gewöhnlich durch embolische Verstopfung von Arterien des großen Kreislaufes mit infiziertem Thrombusmaterial bei ulzeröser Endocarditis; eine nicht seltene Folge ist die Bildung eines sogenannten embolischen Aneurysma (Ponfick²⁰⁹), besonders an den Arterien der Pia mater und den Mesenterialarterien mit ulzeröser Zerstörung der Wand, profusum Blutaustritt in die Umgebung.

Dahin gehören ferner die Blutungen bei der sogenannten Periarteriitis nodosa, multipler Aneurysmabildung durch fortschreitende Infiltration, Nekrose und Zerfall der Wand (Kußmaul und R. Maier²¹⁰), gelegentlich auch bei der syphilitischen Arteriitis der Hirnarterien.

Zuweilen entstehen große arterielle Blutungen durch eine Kombination von Trauma und Arrosion, durch spitze, meist von einem Hohlorgan (Oesophagus, Magen, Darm) aus eingedrungene und auf diesem Wege infizierte Fremdkörper, die gelegentlich Arrosion und Perforation größerer Arterienstämme (auch mit Aneurysmabildung) mit tödlicher Blutung herbeiführen.

Eines der merkwürdigsten Beispiele dieser Art in der Sammlung des hiesigen Instituts wird durch einen 10½ cm langen Brettnagel gebildet, der auf unbekannte Weise in den Verdauungskanal gelangte, an einer Stelle das auf der rechten Seite fixierte Colon sigmoideum perforiert hatte und mit der Spitze, von eitriger Infiltration umgeben, 1 cm weit in die Arteria iliaca eingedrungen war. Ein Seitenstück hierzu ist die von Barkow erwähnte mehrfache Perforation der Aorta durch eine vom Oesophagus aus eingedrungene Stopfnadel und die von Kolisko²¹² beschriebene Durchbohrung der A. coeliaca durch eine Schweinsborste (vgl. auch Quincke²¹¹, v. Schrötter²¹⁴)).

3. Blutungen der größeren Venen durch Zerreißung und Arrosion.

Die Venen zeichnen sich trotz ihrer erheblich dünneren Wand durch eine sehr große Widerstandsfähigkeit gegen Zerreißung bei großer Dehnbarkeit aus. Die erstere wird bei den großen Venen sogar noch höher geschätzt als die der Arterien.

Blutungen durch Zerreißung (per rhexin, diaeresin) kommen daher auch bei den größeren Venen nur bei stärkeren Veränderungen der Wand, besonders Verdünnung bei gleichzeitiger Erweiterung (Varixbildung) vor, wie sie sich am häufigsten an den unteren Extremitäten und an anderen abhängigen Teilen, dem Plexus spermaticus, vaginalis und haemorrhoidalis entwickelt.

Wenn auch in vielen dieser Fälle, besonders bei den Varicen der Vena saphena eine kongenitale (familiäre) Anlage eine gewisse Rolle spielt, so ist doch die wichtigste Ursache der Erweiterung chronische oder häufig wiederkehrende Stauung*), wie bei mehrfach geschwängerten Frauen durch den Druck des vergrößerten Uterus auf die Venae iliacae. Da bei der ungleich-

*) Wenn somit die Blutungen eine indirekte Folge einer lange wirkenden Venenstauung sind, so sind sie doch nicht Stauungsblutungen im eigentlichen Sinne.

mäßigen Erweiterung der Venen einzelne Teile der Wand, besonders solche, die durch die Umgebung weniger geschützt sind, sich stärker sackförmig ausbuchten und verdünnt werden, so können diese, besonders wenn noch oberflächliche Erosionen oder Ulzerationen der bedeckenden Haut oder Schleimhaut hinzukommen, besonders leicht einreißen und schwere, selbst schnell tödliche Blutungen veranlassen. Das Blut kann in solchen Fällen ähnlich wie aus einer großen Arterie im Strahl herausspritzen, da es unter erheblich höherem Druck steht. Auch die gewöhnlich geringfügigen Hämorrhoidalblutungen können durch häufige Wiederholung den Tod zur Folge haben.

Besonders wichtig sind die durch allmähliche Stauung sich bildenden, zuweilen sehr hochgradigen varikösen Erweiterungen der Pfortaderwurzeln bei Verschuß des Pfortaderstammes oder, sehr viel häufiger, durch Erschwerung des Pfortaderkreislaufes in der Leber durch cirrhotische Schrumpfung und syphilitische Hepatitis, die sogenannten kollateralen Varicen, besonders des Oesophagus, aber auch des Magens. Besonders die ersteren, die durch ihre enorme (meist erst nach künstlicher Füllung deutlich hervortretende) Erweiterung das ganze Lumen ausfüllen und daher auch kleinen oberflächlichen Läsionen leicht ausgesetzt sind, veranlassen nicht selten sehr profuse, gewöhnlich schnell tödliche Blutungen in den Magen und nach außen (Haematemesis). Sehr viel seltener gehen solche von Varicen des Magens selbst aus.

Wie schon aus dem Vorhergehenden ersichtlich ist, sind die Blutungen durch Arrosion (per diabrosin) nicht streng von denen durch Zerreißung zu trennen, da auch diese wohl stets erst durch eine Schädigung der Wand von außen eingeleitet wird. Varikös erweiterte Venen, die allseitig vom Nachbargewebe umgeben sind, zerreißen nicht. Die Wandungen solcher Varicen sind sogar nach längerem Bestehen oft sehr verdickt und dadurch gegen Zerreißung geschützt; je schneller die Erweiterung sich entwickelt, desto dünner ist die Wand. Nicht variköse Venen können durch dieselben Prozesse wie die Arterien arrodiert werden, also durch eiterigen oder jauchigen (brandigen) Zerfall, durch andere ulzeröse Veränderungen, besonders durch zerfallende Geschwulstmassen. Im allgemeinen sind aber Blutungen aus größeren, auf diese Weise arrodierten Venen trotz der geringeren Wanddicke viel seltener als aus den Arterien, da die Venen in der Regel durch Thromben verschlossen werden und obliterieren, bevor es zur Perforation kommt, ebenso bei den Zerstörungen der Venen in tuberkulösen Lungenkavernen.

II. Blutungen aus den kleinen Gefäßen.

Die Abgrenzung der Blutungen nach der Größe der Gefäße ist selbstverständlich etwas willkürlich; im allgemeinen bildet die Grenze die makroskopische Sichtbarkeit. Es kommen hier sowohl kleine und kleinste Arterien, als — besonders — Venen und Kapillargefäße in Betracht. Die Blutungen können an freien Oberflächen, besonders von Schleimhäuten stattfinden und dann trotz der Kleinheit der Gefäße sehr profus sein, oder im Gewebe der Haut, der Schleimhäute, der serösen Häute und der Substanz der parenchymatösen Organe. Ihre Größe wechselt von der eines kaum sichtbaren Punktes bis zu großen verwaschenen Flecken und blutigen Infiltraten. Die ersteren, wie man sie zuweilen in enormer Zahl in der Marksubstanz des Gehirns findet, werden häufig schlechtweg als „kapilläre Blutungen“ bezeichnet, obwohl sie keineswegs allein aus Kapillargefäßen stammen; immerhin können

auch solche einen Durchmesser von 1—2 mm erreichen und zu größeren Blutflecken zusammenfließen.

Auch bei den kleinen und kleinsten Gefäßen kommen die beiden Arten der Blutungen durch Zerreißen und durch Arrosion in Betracht. Die dritte Art der Blutung ohne nachweisbare Kontinuitätstrennung — *per diapedesin* — ist aber ausschließlich auf die Kapillaren beschränkt und für diese von ganz vorwiegender Bedeutung. Die Blutungen dieser Gefäße erhalten dadurch ihren besonderen Charakter, doch ist es nicht möglich, sie immer scharf von denen durch Zerreißen (*Diärese*) zu trennen.

a) Blutungen durch Zerreißen können am leichtesten an den kleinsten Gefäßen durch Blutdrucksteigerungen oder durch ein Mißverhältnis zwischen dem innern und dem von außen wirkenden Druck entstehen, besonders wenn dasselbe plötzlich eintritt. Für die kleinen Arterien gilt im allgemeinen das gleiche wie für die größeren, daß eine Zerreißen durch Drucksteigerung nicht leicht eintritt, wenn nicht die Wand geschädigt ist, denn im Verhältnis zu dem geringen Querschnitt leistet die muskulös-elastische Wand großen Widerstand, der jedoch durch Aufhebung des Tonus wesentlich herabgesetzt werden kann. Organische Veränderungen der Muskelfasern und der elastischen Membran bei degenerativen Prozessen, Sklerose, Fett- und Kalkablagerung, hyaliner Entartung, wie sie so häufig an den kleinen Arterien der Niere im Verlauf der chronischen Nephritis, des Gehirns und seiner Häute, in besonders charakteristischer Weise in der Netzhaut bei Atherosklerose und sogenannter *Retinitis albuminurica* (Krückmann²¹³) vorkommen, haben denselben Effekt. Eine weitere Ursache der Blutung kann in der Verstopfung des Lumen (durch Gerinnungen (*hyaline Thrombose*, s. unten)) bestehen.

Die sehr viel häufigeren Blutungen kleinster Venen und Kapillargefäße werden, abgesehen von den hier ebenfalls in Frage kommenden Wandveränderungen degenerativer und entzündlicher Natur, bei weitem in den meisten Fällen durch die venöse Drucksteigerung bei Stauungszuständen herbeigeführt und werden daher einer besonderen Erörterung unter diesem Gesichtspunkt unterzogen werden.

b) Blutungen durch Arrosion sind an den kleinen Gefäßen selbstverständlich sehr viel häufiger unter den gleichen Umständen wie an den großen und bilden die Mehrzahl der sog. **parenchymatösen Blutungen** bei eitriger Abstoßung nekrotischer Gewebsteile (Brandschörfe, toxische oder septische Nekrosen), an der Oberfläche von granulierenden Geschwürsflächen, der Rachen- und Darmschleimhaut, des Uterus, der Harnblase.

Ein besonderes charakteristisches Beispiel bilden die „hämorrhagischen Nekrosen“ der letzteren, wo sie so häufig im Anschluß an Cystitis zunächst auf der Höhe der Falten, dann in größerer Ausdehnung vorkommen, gewöhnlich in der Weise, daß infolge der ammoniakalischen Zersetzung des Harns zunächst Nekrose und Ablösung des Epithels, dann der oberflächlichen Schleimhautschichten erfolgt, die mit hämorrhagischer Infiltration umgeben ist.

Unter den spezifischen infektiösen Nekrosen, die bei ihrer Demarkation und Ablösung von der Oberfläche der Schleimhaut oder durch Erweichung und Zerfall von dem umgebenden noch vaskularisierten Gewebe häufig zu parenchymatösen Blutungen Anlaß geben, sind besonders die im Verlauf des Ileotyphus am Darm und bei den tuberkulösen Verkäsungen in den Lungen (s. oben) vorkommenden zu erwähnen.

Unter den peptischen Arrosionen mit parenchymatösen Blutungen sind in erster Linie die des Magens und des Duodenum von Wichtigkeit, deren Quelle am häufigsten die sog. „**hämorrhagischen Erosionen**“, seltener größere Geschwürflächen mit hämorrhagischem Grunde bilden. Bei den ersteren geht die hämorrhagische Infiltration der oberflächlichen oder auch der ganzen Schleimhautschicht voraus, deren Entstehung in verschiedener Weise gedeutet wird und wohl auch tatsächlich verschieden sein kann. Erstens führen keineswegs alle Blutungen in der Magenschleimhaut zu diesem Resultat, selten die sehr häufigen kleinfleckigen Blutungen unter der Oberfläche, sondern nur die allem Anschein nach von der Oberfläche selbst ausgehenden, abgesehen von den die ganze Schleimhaut durchsetzenden öfter recht umfangreichen hämorrhagischen Infiltraten durch gröbere Gefäßveränderungen (Sklerose, Embolie, Thrombose).

Die multiplen, oft in Längsreihen auf der Höhe der Falten auftretenden stecknadelkopf- bis linsengroßen, rundlichen, selten größeren streifenförmigen schwärzlich-braunen Flecke, die sehr bald unter der Einwirkung des Magensaftes aufgelöst werden und kleine, flache, blasse Grübchen hinterlassen, weisen in ihrer Entstehung zweifellos auf lokale Zirkulationsstörungen hin. Ihr häufiges Vorkommen bei Stauungszuständen (Emphysem, Herzfehlern) bei Peritonitis mit anhaltendem Erbrechen (vgl. die Statistik von Beneke) macht es wahrscheinlich, daß behinderter Abfluß des Venenblutes aus dem oberflächlichen Kapillarnetz der Schleimhaut, unter dem Einfluß allgemeiner und lokaler venöser Stauung oder auch allein durch Kontraktion der Muskelschicht die blutige Infiltration mit Nekrose des Gewebes herbeiführt (Virchow²¹⁴), Leube²¹⁵), v. Recklinghausen). Die bei der Lösung entstehenden Blutungen können sehr umfangreich werden (Langerhans^{215a}), Gerhardt^{215b})). Zur Annahme von primären Gefäßverstopfungen liegt meist keine Veranlassung vor. In einer Reihe von Fällen treten bei anscheinend gesunden (aber besonders auch bei anämischen) Individuen hämorrhagische Erosionen im Magen auf, die unter profusen wiederholten Blutungen zum Tode führen, ohne daß sich eine bestimmte Ursache auffinden läßt (Dieulafoy²¹⁶), Berger²¹⁷), Engelsmann²¹⁸)).

Oft ist die Entstehung blutiger Infiltrate der Magenschleimhaut ebenso wie die der sog. braunen Erweichung mit Läsionen des Zentralnervensystems, schweren Gehirnerkrankungen (Ziemßen u. Zenker, Widerhofer²¹⁷) u. a.) in Verbindung gebracht worden; v. Preuschen^{218a}) betrachtete einen Teil der Fälle von Melaena neonatorum als Folge von Schädeltrauma bei der Geburt, glaubte diese Annahme auch durch experimentelle Befunde beim Kaninchen bestätigen zu können. Eine Erklärung eines solchen angeblichen Zusammenvorkommens von Blutungen mit Gehirnerkrankungen ist jedoch nicht gegeben. Versuche an Tieren, Magenblutungen und Geschwüre durch Läsionen der Magennerven, des Vagus, des Plexus coeliacus, der N. splanchnici zu erzeugen, sind bereits außerordentlich häufig, aber mit sehr wechselndem Erfolg gemacht worden, so daß die angeblich positiven Befunde sehr zweifelhaften Wert haben; unter den neueren fand Della Vedova²²⁰) nach Durchschneidung der abdominalen Vagusäste, Injektion von Alkohol, Resektion des Ganglion coeliacum, Durchschneidung der Splanchnici kleine Nekrosen und hämorrhagische Erosionen, sogar Geschwüren bei 14 von 27 Tieren, wogegen Donati²²¹) bei sorgfältiger Wiederholung dieser Versuche nur negative Ergebnisse erhielt und die gelegentlich gefundenen minimalen Blutungen für zufällige Befunde erklärte. Selbstverständlich ist den negativen Befunden bei weitem die größte Bedeutung beizumessen, da die positiven sehr leicht durch die Operation selbst und andere Einwirkungen entstehen können. Daran ändern auch die späteren Versuche nichts. An die oben erwähnten Versuche von Beneke¹¹⁹) und Kobajashi¹²⁰) (Erzeugung ischämischer Nekrosen durch Reizung des Plexus coelia-

cus) schließen sich neuere von Schmincke²²²⁾ an, der teils durch elektrische Reizung, teils durch Verbrennung des Ganglion coeliacum einzelne Blutungen und Geschwürchen erhielt, aber die Möglichkeit einer zufälligen traumatischen Entstehung nicht für ausgeschlossen betrachtet. Es wäre auch hier schwer zu erklären, wie durch die genannten Eingriffe, die vielleicht durch Vasomotorenreizung Kontraktion der kleinen Arterien hervorrufen konnten, vereinzelte Blutaustritte, in anderen Fällen wieder verstreut anämische Nekrosen entstehen sollten; handelte es sich aber um Lähmung der Konstriktoren, so wäre die mangelnde diffuse Hyperämie mindestens auffallend, ebenso bei Reizung der Dilatatoren. Der Zusammenhang würde in jedem Fall unklar bleiben.

Eine zweite Reihe von Autoren legt den Hauptwert auf Verlegung der kleinen Gefäße durch Gerinnungen (Thromben oder Embolien). Diese Erklärung ist, abgesehen von den Magenerosionen, auch auf die ganz analogen, nicht selten ganz isoliert vorkommenden kleinen hämorrhagischen Infiltrationen und daraus entstehenden kaum linsengroßen, flachen Ulzerationen der Duodenalschleimhaut angewendet worden, die nach unseren Erfahrungen bei weitem die häufigste Ursache der „Melaena neonatorum“ darstellen. Die Annahme von primären Gefäßverschlüssen (Thromben) ist nicht bewiesen, wenn auch vielleicht berechtigt, diejenige von embolischen Verschlüssen von einer thrombotischen Nabelvene aus (Landau²¹⁹⁾) mindestens sehr unwahrscheinlich (Kundrat, Eichhorst²²³⁾).

Das angebliche Vorkommen ähnlicher Hämorrhagien und Ulzerationen bei frischen Verbrennungen der Körperoberfläche muß ich auf Grund sehr zahlreicher Beobachtungen entschieden bestreiten (s. Marchand, Bd. I, S. 80). Die Annahme einer Entstehung dieser Blutungen und Geschwüre infolge von Infektion erscheint durchaus nicht berechtigt zu sein. (Siehe darüber d. ausführl. Referat v. Melchior²¹⁸⁾).

Hagemann^{223a)} unterscheidet mit Recht arterielle und venöse Blutungen der Magenschleimhaut, von denen die ersteren mehr den tieferen Schichten der Schleimhaut angehören, aber die Oberfläche erreichen können, während die letzteren in den oberflächlichen Netzen beginnen und wahrscheinlich durch plötzliche Druckschwankungen im Pfortadergebiet, besonders bei Wirkung der Bauchpresse bei Würg- und Brechbewegungen entstehen (s. oben). In einem sehr beweisenden jüngst beobachteten Fall, in dem bei frischer Nekrose des Proc. vermiformis 18 Stunden anhaltendes Erbrechen erfolgt war, das sofort nach der Operation sistierte, fanden wir bei der Sektion nach 4 Tagen sehr zahlreiche fast vollständig gereinigte hämorrhagische Erosionen.

Eine größere Reihe experimenteller Untersuchungen ist in neuerer Zeit zur Erklärung der ganz den oben erwähnten entsprechenden nicht seltenen postoperativen Magen- und Darmblutungen (nach Operation in der Bauchhöhle) angestellt worden, teils mit Resektion und Abbindung von Teilen des Netzes (v. Eiselsberg²²⁴⁾, Friedrich²²⁵⁾, Höftmann²²⁶⁾ Stamer²²⁷⁾) teils durch Verstopfung der Pfortaderwurzeln durch Infektion verschiedener Substanzen, Thrombusbildung durch Erfrierung, Erhitzung in den Venen des Netzes und des Mesenteriums. Als die Ursache der Hämorrhagien und Nekrosen der Magenvenen betrachtet Payr²²⁸⁾ auf Grund dieser Versuche teils fortgeleitete Thromben, teils retrograde Embolie der Magenvenen.

Für die ganz analogen blutigen Infiltrate im unteren Teil des Ösophagus gilt im allgemeinen das gleiche wie für die des Magens (vgl. Marchand¹²¹⁾).

In allen diesen Fällen ist also die blutige Infiltration (Infarcierung) des Gewebes von der nachträglichen Arrosion zu trennen, die erst den Austritt des Blutes in den Magen- und Darmkanal zur Folge hat. Die erstere ist in den meisten Fällen zweifellos auf eine lokale Stase zurückzuführen, die am häufigsten durch Behinderung des Abflusses, sei es durch lokale Stauung, sei es durch Thrombose in den Venen entsteht, in gewissen Fällen von Magengeschwüren aber auch durch Verschuß von Arterienästen zustande kommen kann.

c) Die Diapedese der roten Blutkörperchen.
(H. per diapedesin.)

Die **Diapedese**, der Durchtritt roter Blutkörperchen durch die scheinbar intakte Wand der kleinsten Gefäße, ist zuerst von Stricker²³¹⁾ mit dem Mikroskop sicher beobachtet worden. Dieser Forscher nahm an, daß es sich dabei um eine aktive Aufnahme der roten Blutkörperchen durch das Protoplasma der Endothelzellen handelte (da er die Kapillargefäße für kontinuierliche Protoplasmaröhren hielt), während Cohnheim²³²⁾, der den Vorgang nach Unterbindung der Schenkelvenen eingehend studierte, ihn lediglich als Folge der Drucksteigerung betrachtete. E. Hering²³³⁾, dessen Untersuchungen ziemlich gleichzeitig stattfanden, bezeichnete das Hindurchtreten der roten (ebenso wie der farblosen) Zellen direkt als eine Filtration, gleichwertig mit der Filtration kolloider Flüssigkeiten durch die Gefäßwand. Die Angabe Prussaks²³⁴⁾, eines Schülers von Stricker, daß man die Erscheinung auch durch Injektion konzentrierter Salzlösung in den Lymphsack des Frosches hervorrufen könne, vermochte Cohnheim⁶⁷⁾ S. 26 nicht zu bestätigen; es handelte sich dabei jedenfalls nur um die leicht festzustellende Erscheinung, daß in den ausgespannten Teilen, Schwimnhaut, Froschzunge, Mesenterium sehr leicht stellenweise Stase und infolgedessen auch Diapedese auftritt. Alles spricht dafür, daß dieser Austritt der roten Körperchen eben eine Folge der Stase und der damit verbundenen Drucksteigerung der Gefäße ist. Diese braucht keineswegs einen besonders hohen Grad zu erreichen; man vergegenwärtige sich nur, daß schon durch eine geringe Behinderung des Abflusses sofort eine totale Ausfüllung mit dicht aneinander gepreßten roten Körperchen eintritt, die der Kapillarwand eng anliegen, während das Plasma verdrängt oder ausgepreßt wird.

Cohnheim nahm an, daß die (nach der damaligen Ansicht) vorgebildeten Stomata zwischen den Endothelzellen sich infolge der Gefäßerweiterung ausdehnten und die sehr leicht veränderlichen Blutkörperchen hindurchtreten ließen, war aber der Meinung, daß die Ernährung der Gefäßwand infolge der Absperrung der Sauerstoffzufuhr gelitten habe; da die Zirkulation sich nach Lösung der Stase aber unverändert wiederherstellt, so ist diese Annahme kaum begründet.

Arnold²³⁵⁾, der seine Untersuchungen an der hierzu besonders geeigneten Froschzunge anstellte, beobachtete im Anschluß an die Unterbindung die Bildung variköser Ausbuchtungen an den Kapillaren; durch Injektion mit Silbernitrat nach der Wiederherstellung der Zirkulation fand er kleine punktförmige geschwärzte Lücken zwischen den Endothelzellen (Stigmata) und größere aus solchen hervorgegangene Stomata, durch die augenscheinlich der Austritt der roten Blutkörperchen stattgefunden hatte. An vielen dieser Stellen hafteten noch deformierte Blutkörperchen.

Arnold betrachtet die Erweiterung der „Stigmata“ und den Durchtritt der Körperchen als eine ausschließliche Folge des gesteigerten Druckes (s. auch Zielonko²³⁶⁾, Thoma¹⁴⁹⁾); auch beobachtete er, daß an den Stellen, durch die einmal ein Körperchen hindurchgetreten war, nicht selten der Vorgang sich oft wiederholt, so daß schließlich ganze Häufchen von Blutkörperchen neben dem Gefäß liegen, die so den Anschein erwecken können, als habe eine Ruptur des Gefäßes stattgefunden.

Die Richtigkeit dieser Beobachtungen läßt sich leicht an der ausgespannten Froschzunge feststellen. Nach der jetzt allgemein angenommenen Ansicht hängen die Endothelzellen durch eine nachgiebige Kittsubstanz zusammen. (Nach Kolossoff soll das Protoplasma an der Grenze der Zellen durch feine Brücken in Verbindung stehen, ähnlich wie in sehr viel leichter erkennbarer Weise die Epidermiszellen; durch Dehnung der Wand bei Drucksteigerung können die feinen Räume zwischen den Protoplasma-Brücken leicht auseinandergedrängt, die Brücken durchtrennt werden, ohne daß eine vollständige Trennung der Zellen erfolgte, wie das ebenfalls in größerem Maßstab an der Epidermis bei ödematöser Quellung und Einwanderung von Leukocyten zu beobachten ist.)

Die schon von Cohnheim und Arnold konstatierte Tatsache, daß bei der Stase neben den roten Körperchen nur ausnahmsweise und in viel geringerer Zahl auch farblose Blutkörperchen hindurchtreten, ist leicht erklärlich, wenn man die Verteilung dieser Zellen im Blute berücksichtigt; der Randstrom, in dem die Leukocyten zirkulieren, wird bei der Stauung sofort aufgehoben; in dem homogen gewordenen Blutzylinder bemerkt man (auch an gefärbten Präparaten) nur sehr spärliche Leukocyten, die gelegentlich auch mit den roten Zellen durch die Wand gedrängt werden können. Der Vorgang der Auswanderung der Leukocyten ist ein ganz anderer. Während es sich hier augenscheinlich um eine aktive Zelltätigkeit handelt, erhält man bei der Betrachtung der Diapedese der roten Körperchen durchaus den Eindruck der passiven Bewegung, die man wohl mit einer Filtration vergleichen kann. Die Diapedese der roten Körperchen beginnt schon sehr frühzeitig nach der Unterbindung der Venen oder dem Beginn der zufällig durch Zerrung oder Kompression eingetretenen Stase. Schon nach 2—3 Stunden kann man an vielen Gefäßen der Froschzunge außer varikösen Ausbuchtungen eine ganze Reihe der kleinen knopfförmigen Vorsprünge von gelbroter Farbe wahrnehmen, hier und da Erythrocyten, die vermittels des einen fadenförmig ausgezogenen Poles an der Gefäßwand haften; der Kern liegt dann oft noch innerhalb der Wand, oder er ist ebenfalls im Durchtritt begriffen, niemals aber zuerst. Außerdem kommen nicht selten kleine abgeschnürte Fragmente von rötlicher Farbe neben dem Gefäß zur Beobachtung. Sehr deutlich lassen sich diese Veränderungen an gut fixierten und gefärbten Präparaten nachweisen, doch sind hier die Erythrocyten in den Gefäßen getrennt erkennbar, wenn auch dicht aneinander und gegen die Wand gedrängt und deformiert. Nach 24 Stunden ist neben der gleichmäßigen Rötung durch Stauungshyperämie eine kleinfleckige Rötung zu erkennen, die sich unter dem Mikroskop in dichte Häufchen roter Blutkörper in der Umgebung der kleinen Gefäße auflöst.

Was das weitere Schicksal der durch Diapedese ausgetretenen Erythrocyten anlangt, so kann ein Teil derselben zweifellos durch Lymphgefäße abgeführt werden (Hering); der größte Teil geht an Ort und Stelle durch Zerfall zugrunde, wird durch Zellen aufgenommen und in Pigment umgewandelt.

Die Diapedese der Erythrocyten ist auch bei Warmblütern ein sehr viel mehr verbreiteter Vorgang, als man wohl oft angenommen hat (cf. Focke²³⁷), wenn er sich auch weniger leicht, besonders in dichten parenchymatösen Organen direkt beobachten läßt. Seine hauptsächliche Ursache ist auch hier zweifellos die Stase, doch braucht man dabei nicht allein die allgemeine Stase in einem ganzen Organ durch Verschluß der abführenden Venen im Sinne zu haben; vorübergehende Stasen in kleinen Gefäßgebieten können bei jeder länger bestehenden Stauung sich leicht entwickeln; so erklärt es sich, daß z. B. bei der chronischen Blutstauung in der Lunge bei Herzkrankheiten im Laufe der Zeit große Mengen roter Blutkörperchen in die Alveolen übertreten und in Pigment umgewandelt werden können.

1. Blutungen aus den kleinen Venen und Kapillaren aus mechanischer Ursache. Stauungsblutungen, Verstopfungsblutungen.

a) Durch plötzliche Steigerung des intravenösen Druckes.

Die einfache Behinderung des Blutabflusses durch Verschluß der Venen z. B. durch Umschnürung einer Extremität pflegt noch keine Blutaustritte zur Folge zu haben, offenbar weil die damit verbundene Drucksteigerung hierzu

nicht ausreicht. Indes konnte Auspitz an seinem Arm dicht unter einer fest angelegten Aderlaßbinde in sehr kurzer Zeit kleine punktförmige Blutaustritte auftreten sehen.

Vereinzelte und multiple, zuweilen dicht gedrängte punkt- und fleckförmige Blutungen entstehen fast momentan durch plötzliche stärkere Drucksteigerung, die nicht bloß durch das passive Moment der Behinderung des venösen Abflusses, sondern durch das aktive einer gewaltsamen Kontraktion der Thoraxmuskulatur bei krampfhafter Expiration mit Zurückdrängung des Blutes gegen die feineren Verzweigungen — durch eine sog. rückläufige Blutwelle — zustande kommt. Begünstigt wird die expiratorische Blutdrucksteigerung durch krampfhaften Verschuß der Glottis oder durch andere mechanische Behinderung des Luftaustrittes aus den Lungen.

Daher finden sich die kleinen Blutaustritte, die besonders in dem nachgiebigen Gewebe der Conjunctiva bulbi, aber auch in anderen Schleimhäuten und in der Haut im Gesicht oder am Thorax (also in der Nähe der großen Gefäße) auftreten, am häufigsten bei gewaltsamen anhaltenden Hustenstößen (Keuchhusten), bei Krampfanfällen (Epilepsie, Eklampsie), bei starker Bauchpresse bei erschwertem Stuhlgang und besonders bei der Geburtsarbeit, aber auch bei gewaltsamem Erstickungstod durch Strangulation, Erhängen, wobei aber die vollständige Abklemmung der großen Halsvenen, vielleicht unter Mitwirkung von Erstickungskrämpfen eine Rolle spielt. Jedenfalls bilden Blutungen hier keinen regelmäßigen, nicht einmal häufigen Befund.

Besonders charakteristische und in verschiedener Hinsicht interessante Beispiele von Stauungsblutungen bilden die infolge einer gewaltsamen Kompression des Rumpfes, besonders der Brust, aber auch des Bauches mit gleichzeitiger intensiver Zyanose auftretenden massenhaften Blutaustritte in der Haut und den Schleimhäuten des Kopfes und Halses, am oberen Teil der Brust, zuweilen auch an den Armen.

Solche Fälle erregten als etwas vermeintlich ganz Neues und Fremdartiges die Aufmerksamkeit der Chirurgen im Anfang der 70er Jahre (Vogt²³⁸), Hüter²³⁹), Willers²⁴⁰), wurden dann von neuem durch Perthes²⁴¹), der den Namen „Druckstauung“ vorschlug²⁴²), ferner von H. Braun²⁴³), v. Recklinghausen²⁴⁴) und Niemann²⁴⁵), Morian^{244a}), Milner²⁴⁶) und anderen im wesentlichen übereinstimmend beschrieben. Die Mehrzahl dieser Fälle betraf jugendliche Individuen mit elastischem Thorax, die Einklemmungen des Rumpfes durch Aufzüge, Maschinen, durch Überfahren oder Verschüttungen erlitten hatten. Ganz ähnliche Veränderungen wurden jedoch auch ohne traumatische Veranlassung nach epileptischen Anfällen (Pichler^{250a}), Bychowski^{250b}, Focke^{250c})), nach heftigen Brechbewegungen (Hoppe²⁴⁷)) beobachtet. Milner²⁴⁸) konnte bereits zahlreiche Fälle zusammenstellen, Anderwert²⁴⁹) 1906 40, darunter 35 traumatische, 5 andere, so daß die Seltenheit dieser Vorkommnisse keineswegs so groß ist, wie anfangs angenommen war. Auch waren sie den Gerichtsärzten bereits lange bekannt und zuweilen sogar gleichzeitig bei einer größeren Zahl von Menschen, die im Gedränge teils erdrückt, teils schwer geschädigt, aber wieder hergestellt waren, beobachtet, so von Olivier d'Angers und von Tardieu. Auch Liman²⁵⁰) gibt (1871) an, daß diese verbreiteten Ekchymosen nicht bloß dem gewaltsamen Erstickungstod durch anhaltende Kompression des Thorax und des Bauches eigen sind, sondern von ihm auch bei im Anfall verstorbenen Epileptikern und bei Frauen nach langer Geburtsarbeit beobachtet seien, teilt auch ein Beispiel von einem durch Verschütten Erstickten mit.

Im allgemeinen verhalten sich diese Fälle sehr übereinstimmend; Kopf, Gesicht und Hals sind enorm geschwollen und dunkelblau, mit massenhaften kleinen blauroten Extravasaten durchsetzt, besonders stark an den Augen-

lidern; die Conjunctiva mehr oder weniger mit Blutungen oder gleichmäßig dunkelrot suffundiert, die Bulbi vorgetrieben, in einer Reihe von Fällen treten auch Störungen des Sehvermögens, der Augenbewegung, Pupillenstarre auf, wie es scheint, infolge der Blutungen in der Orbita (vielleicht auch in den Nervenscheiden). Oft schneidet die Schwellung und Rötung scharf mit einem hellen Streifen am Halse, augenscheinlich dem Hemdkragen entsprechend ab, doch treten die Blutungen unterhalb wieder am oberen Teil der Brust auf, hier oft in Streifen (Vibices) angeordnet, die durch helle, den Kleiderfalten entsprechende Stellen unterbrochen werden, eine Anordnung, die sehr deutlich darauf hinweist, daß schon ein geringer äußerer Gegen- druck genügte, um die Schwellung und die Blutaustritte zu verhindern. Zu- weilen setzen sich die Blutergüsse auch noch auf eine oder beide Schultern und Arme fort; sie lassen sich ferner an der Schleimhaut des Rachens nach- weisen. Blutungen in der Nase und in den Gehörgängen, selbst Zerreißen des Trommelfells werden beobachtet.

Aus den nicht sehr zahlreichen Sektionsbefunden solcher Fälle (Reckling- hausen²⁴⁴), Ruppener²⁴⁵) ergibt sich, daß dicht gedrängte Blutextravasate auch in den tieferen Weichteilen, im intermuskulären Bindegewebe, an der Oberfläche des M. temporalis, am Halse, ferner in großer Zahl unter der Mund- und Rachenschleimhaut, an den Tonsillen, ferner am Kehlkopf bis zu den Stimmbändern, zuweilen auch in der Trachea vorkommen. Dagegen fehlen sie auffallenderweise konstant in der Gehirnschubstanz und an den Hirn- häuten, ferner fehlen sie im Innern des Thorax, wenn nicht gleichzeitig durch die heftige Kompression Rippenbrüche mit Perforation der Pleuren, Zer- reißen der Lungen durch Quetschung entstanden sind. Doch können solche bei der großen Elastizität des jugendlichen Thorax vollständig fehlen.

In den meisten Fällen betraf die Kompression den Thorax allein, war entweder von ganz kurzer oder etwas längerer, selbst bis halbstündiger Dauer; Schwellung, Cynose und Blutungen können also fast momentan eintreten; in anderen Fällen war Brust und Bauch beteiligt (Verschüttung, Erdrückung im Gedränge), in einigen der Bauch allein z. B. durch Überfahren (Fälle von Vogt, Hueter, eigene Beobachtung).

In einem neuerdings im hiesigen pathologischen Institut zur Sektion gekommenen Falle (S. 431. 09) handelte es sich um einen 13jährigen Knaben, der durch Überfahren eine sehr schwere Zertrümmerung des Beckens mit ausgedehnter Zerreißen der Weich- teile der vorderen Beckenwand, der Harnröhre und Splitterbruch des l. Oberschenkels erlitten hatte. Der Tod war kurze Zeit danach im Krankenhause erfolgt.

An der Leiche war die Haut des Gesichts und der oberen Partien des Halses diffus livide gerötet, stark geschwollen, überall mit kleinen etwas verwaschenen roten Flecken, punktförmigen Blutungen besetzt; ebenso die Conjunctiva sclerae und palpe- brarum, besonders in der Übergangsfalte.

Zahlreiche kleine Extravasate fanden sich in der Kopfschwarte und der Temporal- faszie; die Pharynxschleimhaut war stark gerötet und geschwollen, die Tonsillen und Zungenfollikel vergrößert, überall mit kleinleckigen Blutungen durchsetzt, ebenso die Weichteile am Halse; auf der Schleimhaut der Epiglottis und des Kehlkopfes bis zu den Stimmbändern zahlreiche Extravasate. Thymus groß, aber blaß.

Das Gehirn und seine Häute blutreich, aber frei von Blutungen; an der Ober- fläche der linken Lunge fanden sich kleine verwaschene rote Flecke (Blutaustritte), am Thorax kein Zeichen von Kontusion; in den Lungen mäßige Fettembolie.

Trotz anfänglicher Meinungsverschiedenheiten über die Entstehung der Blutungen (Hueter, Splanchnicuswirkung oder Stauung?) besteht kein Zweifel darüber, daß die Blutungen die Folge einer heftigen, plötzlich eintretenden

venösen Stauung oder sogar eines Rückpralles des venösen Blutes in das klappenlose Wurzelgebiet der Vena cava superior sind (Perthes²⁴²), Milner²⁴⁶). Das Auftreten der Blutungen am Arm erklärt sich durch mangelhafte Schlußfähigkeit der Venenklappen, wahrscheinlich infolge der starken Erweiterung. Übrigens werden die Blutungen an herabhängenden Teilen begünstigt (Morian, Focke).

Nach Milner soll meist eine reflektorische Inspiration mit nachfolgendem Glottisschluß und Anspannung der Bauchdecken vorausgehen, doch dürfte in den meisten Fällen von plötzlicher Einklemmung die Zeit hierzu nicht ausreichen; dagegen ist es wohl zweifellos, daß krampfhafter Glottisverschluß das Zustandekommen der Stauung erheblich begünstigt, wenn sie auch bei der meist sehr gewaltsamen Kompression keineswegs notwendig ist.

Anders verhält es sich bei den nicht eben seltenen Fällen, in denen ganz ähnliche Erscheinungen, wie erwähnt, ohne äußere Gewalt lediglich durch die krampfhaft Kontraktion die Expirationsmuskeln (bei gleichzeitigem Glottisverschluß) hervorgerufen wurden, d. h. als gewaltige Zunahme der schon normalerweise bei der Expiration stattfindenden Behinderung des venösen Abflusses, die sich bis zum Rückprall des Blutes in die Venen steigert. Bei einer heftigen Kompression des Thorax ist eine starke Füllung der Lungen mit Luft kaum erforderlich, da der rechte Vorhof und die großen Venen im Thorax direkt zusammengedrückt werden. Bei der Kompression des Bauches allein ist die plötzliche starke Hinaufdrängung des Zwerchfells durch die Baueingeweide, gleichzeitig aber auch die Auspressung des Blutes aus den großen Venen die Hauptursache, wobei ein Verschluß der Glottis nicht erforderlich ist. Ähnlich scheint es sich bei den durch Kredel²⁵¹) und Sick²⁵²) beobachteten Stauungsblutungen bei Operation großer Nabelschnurbrüche verhalten zu haben.

Als ein bemerkenswertes, vom Verfasser beobachtetes Beispiel schwerer Stauungsblutungen sei hier ein Fall angeführt, bei dem dunkle zyanotische Färbung und Schwellung mit dichtgedrängten Blutungen an Kopf, Hals und Brust bei einem kräftigen Mann infolge eines plötzlich — offenbar als Initialsymptom eines Gehirnabszesses — aufgetretenen einmaligen epileptiformen Anfalls aufgetreten waren, die erst nach Verlauf einer Woche verschwanden; die Symptome des Abszesses traten erst 4 Wochen darauf nach scheinbar normaler Zwischenzeit ein.

Ferner sei hier ein Beispiel erwähnt von dicht gedrängten, maserartig konfluierenden, etwas verwachsenen linsengroßen Blutaustritten in der Haut des Rumpfes, besonders des Rückens und beider Arme, jedoch nicht des Gesichtes, die bei einem Mann mit Schrumpfniere während eines urämischen Anfalls kurze Zeit vor dem Tode aufgetreten waren. (M. v. 46. J., S. 1350/1904.)

Über die Entstehungsweise der Blutungen bei plötzlich eintretender intravenöser Drucksteigerung gehen die Ansichten auseinander. Während man im allgemeinen auch hier eine Zerreißung kleiner Venen und Kapillaren anzunehmen geneigt war, ist neuerdings die Annahme einer Diapedese bevorzugt worden. So ist besonders Focke in seiner kritischen Erörterung zu dem Schluß gelangt, „daß bei gewöhnlicher Stauung allein durch Erhöhung des inneren Druckes an gesunden kleinsten Gefäßen eine Rhexis nicht vorkommt“ (S. 276), daß kleine Arterien und Venen wegen ihrer Dehnbarkeit auch bei hohem Druck nicht, Kapillaren infolge inneren Druckes überhaupt nicht reißen (vgl. auch Heinz¹¹⁹), was jedenfalls nicht richtig ist, daß aber bei plötzlicher Stauung in den Weichteilen, wie bei den erwähnten Fällen, mit großer Schnelligkeit eine diapedetische Blutung entstehen kann.

Sichere anatomische Beweise für diese Behauptung lassen sich schwer erbringen; auch die von Aschoff untersuchte Stauungsblutung in einem Falle von Braun dürfte dazu noch nicht ausreichen. Als Grund für seine Annahme führt F. noch an, daß ein sehr geringer Gegendruck von außen (z. B. durch den Hemdkragen) genügt, um die Blutungen zu verhindern, was bei Zerreißungen an Gefäßen kaum der Fall sein könne. Jedenfalls tritt unter dem Einfluß der Stauung fast momentan eine enorme Schwellung der äußeren Weichteile ein, wodurch ein sonst ganz leichter Druck zu einer ziemlich festen Umschnürung werden kann, durch die die Ausdehnung der Gefäße stark verhindert wird (blasse Hautfarbe in diesem Bereich!). Es könnte also dadurch eine Zerreißung ebensowohl verhindert werden wie die Diapedese, ja sogar

noch leichter. Die gleichmäßige Verbreitung in der Haut dürfte kaum gegen die erstere sprechen; das gleichzeitige Auftreten von besonders umfangreichen Extravasaten in sehr lockerem Gewebe, wie namentlich in der Conjunctiva bulbi, spricht entschieden mehr für kleine Gefäßrupturen; besonders spricht aber das fast momentane Auftreten der Blutungen gegen eine reine Diapedese.

Kleine Blutungen der Conjunctiva, die so häufig bei älteren Leuten mit Arteriosklerose während des Schlafes (auch beim Husten) auftreten, machen ebenfalls den Eindruck kleiner Gefäßrupturen, die durch Veränderung der Gefäßwand begünstigt werden. Übrigens ist die Grenze zwischen der Diapedese und der Ruptur keine ganz scharfe, denn wenn unter dem Einfluß starker plötzlicher Erweiterung und praller Füllung die Endothelzellen auseinanderweichen und Blut hindurchtreten lassen, so kann sich eine solche Lücke wohl auch bald wieder schließen. Zur Diapedese gehört aber der allmähliche Durchtritt.

b) Blutungen durch Verminderung des äußeren Druckes (Ansaugung).

Die durch Verminderung des von außen auf die Gefäße wirkenden Druckes (ein mehr oder weniger plötzlich eintretendes Mißverhältnis zwischen innerem und äußerem Druck) bedingte Hyperämie kann sich bis zur Hämorrhagie steigern, die der Stauungshämorrhagie nahe steht. Zu der Behinderung des venösen Abflusses gesellt sich aber ein gesteigerter Zufluß, eine fluxionäre Hyperämie, die den Austritt des Blutes begünstigt. Die Blutungen kommen sowohl an äußeren Teilen als an den inneren Organen vor. Bekannt sind die oft tief in die Muskulatur hineinreichenden Blutaustritte bei Applikation von sog. „trockenen“ Schröpfköpfen.

Kromayer^{252a)} fand bei schneller Druckverminderung auf etwa 510 mm Hg an seinem Arm schon nach einigen Sekunden bis zu einer Minute zahlreiche kleine Blutungen, die auch der mikroskopischen Untersuchung unterworfen wurden. Bier erwähnt nur nebenbei das Auftreten kleiner punktförmiger Blutungen bei starker Luftverdünnung in der hyperämischen Haut.

Hierher gehören die Blutungen beim plötzlichen Übergang aus dem gewöhnlichen atmosphärischen Druck in einen stark verminderten und noch mehr aus einem abnorm hohen Druck (Preßluft) in die gewöhnliche Atmosphäre bei den sog. Caisson-Arbeiten, wobei Blutungen aus dem Ohr, der Nase, den Bronchien und besonders in die Gelenkhöhlen eintreten (s. Aschoff, Bd. I).

In naher Beziehung zu diesen Blutungen stehen die außerordentlich häufigen kleinfleckigen Blutaustritte an den serösen Häuten der Brustorgane, dem Epicardium, dem Pericardium und der Lungenoberfläche bei Neugeborenen aber auch bei älteren plötzlich gestorbenen Kindern.

Casper²⁵³⁾ betrachtete diese (schon von Röderer 1763 beobachteten) „petechialen Sugillationen“ als das für den Erstickungstod bei kleinen Kindern am meisten charakteristische Kriterium.

Fast regelmäßig finden sich die Blutflecke bei Neugeborenen, die kurz vor oder in der Geburt gestorben sind und bei denen daher mit Wahrscheinlichkeit vorzeitige Atembewegungen stattgefunden haben. Tardieu, nach dem die Blutflecke ihren Namen erhalten haben, war der Meinung, daß sie ein sicheres Zeichen eines gewaltsamen Erstickungstodes durch äußeren Verschuß der Atemwege seien, doch hat sich diese Meinung längst als irrig erwiesen (Limán²⁵⁰⁾, Hofmann²⁵⁴⁾ und andere).

Dieselben Blutungen finden sich aber auch bei älteren Kindern und bei Erwachsenen in Fällen von Erstickungstod, bei Krämpfen verschiedener Art, Eklampsie, Epilepsie, Stimmritzenkrampf, und sie können daher bei plötzlichen

Todesfällen auch große gerichtsärztliche Bedeutung haben, wo oft jeder andere Anhaltspunkt zur Erklärung des plötzlichen Todes fehlt.

Als Beispiel dieser nicht seltenen Fälle diene folgendes: Ein 13 Wochen altes nicht rhachitisches Kind mit starkem Fettpolster bekommt einen angeblich leichten Krampfanfall, von dem es sich anscheinend erholt. Als die Wärterin nach kurzer Zeit nachsieht, ist das Kind tot. Bei der Sektion finden sich außer mäßiger Schwellung der Thymusdrüse und der Lymphfollikel sehr zahlreiche kleinleckige Blutungen an der Oberfläche beider Lungen, am Epicardium und Pericardium, auch der Thymusdrüse, ganz geringes interstitielles Emphysem an der einen Lunge. Das Gehirn groß, feucht und blaß, besonders die Rinde; — das gewöhnliche Bild der sog. Eklampsie der Kinder bei „Status lymphaticus“ (Stimmritzenkrampf?). (Für sog. Thymustod war hier kein Anlaß.) (S. a. z. X. 04.)

Dieser Fall ist auch deswegen von Interesse, weil er zeigt, daß die Ekchymosen in sehr kurzer Zeit — momentan — entstehen können.

Diese intrathorakalen Blutungen bedürfen einer anderen Erklärung als die, welche auf die äußeren Teile beschränkt sind, da es sich hier nicht um eine Verdrängung des Venenblutes aus dem Thorax durch Steigerung des intrathorakalen Druckes handelt, sondern um das Gegenteil, ein Andrängen des Blutes gegen die Verästelungen der kleinen Venen an der Innenfläche der serösen Höhlen. Daher lag es nahe, die Blutungen nicht durch eine Stauung im eigentlichen Sinne, sondern durch eine Ansaugung (Aspiration) des Venenblutes durch gewaltsame inspiratorische Ausdehnung des Thorax bei Verschuß der Atemwege zu erklären (Krahmer²⁵⁵), Liman, B. S. Schultze²⁵⁶), während andere sie als Folge einer venösen Stauung in der Lunge und dem rechten Herzen ansahen. Nach Hofmann spielen diese beiden Momente nicht die Hauptrolle, vielmehr soll diese dem auf der Höhe der Erstickung sich einstellenden Vasomotorenkrampf und der dadurch bedingten Vermehrung des Seitendruckes zuzuschreiben sein. Die Ekchymosen sollen dementsprechend erst auf der Höhe des Erstickungszustandes entstehen.

Die experimentellen Untersuchungen von Lukomsky²⁵⁸), Legroux²⁵⁹) und Corin²⁶⁰) ergaben keineswegs übereinstimmende Resultate; offenbar lassen sich die Verhältnisse beim Menschen nicht ohne weiteres beim Tier nachahmen. Während Lukomsky die größte Bedeutung den Expirationsanstrengungen während der Erstickung zuschrieb, betrachtete Legroux als das Wichtigste die Erhöhung des Blutdruckes.

Corin, der vergeblich bei sehr zahlreichen Erstickungsversuchen bei Säugetieren nach den Ekchymosen suchte, glaubte als Grund dafür das mangelhafte Flüssigbleiben des Blutes anschuldigen zu müssen. Es gelang ihm in der Tat, bei vorher mit Peptoninjektionen behandelten Tieren die Ekchymosen zu erhalten, doch sind noch weitere Bedingungen dazu erforderlich. Corin konnte dieselben Ekchymosen auf der Pleura hervorbringen, indem er auf Lunge und Herz eines Hundes außerhalb des Thorax eine Luftverdünnung bei Verschuß der Trachea einwirken ließ. Dennoch ist er auf Grund weiterer Versuche der Ansicht, daß die Blutaustritte sich bei der Erstickung durch gesteigerten Druck in den Lungenarterien infolge des Erstickungstodes sich bilden, der mit einem Stillstand der Respiration und dadurch mit einer Immobilisierung der Lungen zusammenfällt. Sie ließen sich auch bei geöffnetem Thorax bei der Erstickung und künstlich durch Kompression des Herzens hervorbringen. Die Wirkung der Aspiration hält Corin daher beim Hunde für die Entstehung der Ekchymosen für nicht wichtig.

Gegen die Annahme einer Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis (im Lungenkreislauf) spricht schon allein die Tatsache des Vorkommens der Blutungen am Epicardium und der Wurzel der großen Gefäße, die bekanntlich nicht von der Lungenarterie versorgt werden.

Beim Fötus im Uterus mit vollständig luftleeren Lungen und mit erhaltenem Plazentar-Kreislauf sind die Verhältnisse nicht dieselben wie bei Tieren und bei Kindern, die geatmet haben, oder Erwachsenen.

Für die ersteren ist jedenfalls die Annahme einer Entstehung der Blutaustritte durch inspiratorische Ausdehnung des Thorax die nächstliegende: es würde sich demnach nicht um eigentliche Stauungsblutungen handeln; auch für Fälle wie der oben zitierte ist dies das Wahrscheinlichste; auch hier handelt es sich nicht bloß um die Gefäße des kleinen Kreislaufes; die allgemeine Blutdrucksteigerung im Erstickungszustand begünstigt aber selbstverständlich die Entstehung der Blutaustritte, die sich daher auch mit äußerlichen Ekchymosen kombinieren können. Bei einem durch Extraktion tot geborenen Kind einer Eklampischen sah ich außer den gewöhnlichen Blutflecken der Pleura und des Perikards sehr zahlreiche kleine rote Petechien der Kopfhaut, spärliche auch am Thorax. Vermutlich gehören auch die von v. Lingen²⁶²⁾ beschriebenen und abgebildeten Fälle z. T. hierher.

Fahr²⁶²⁾ fand die subpleuralen Ekchymosen unter 150 Frühgeburten 71 mal und glaubt mit Fritsch als Ursache allmählich wirkende Kohlensäure-Intoxikation annehmen zu sollen, wenn er auch die anderen Momente nicht ausschließt; die erstere würde aber schwerlich das ganz vorwiegende Auftreten in der Brusthöhle erklären.

c) Blutungen bei anhaltender Stauung, besonders durch Verschluß von venösen Gefäßen.

Anhaltende Stauung durch Erschwerung oder vollständige Behinderung des Abflusses des Venenblutes hat häufig Blutaustritt zur Folge; außer dem Austritt roter Blutkörperchen und meist spärlicher Leukozyten findet reichliche Transsudation von Flüssigkeit statt, deren Menge von dem Grade und der Dauer der Stauung abhängt. Während die gewöhnlichen Stauungsödeme meist frei von Blutkörperchen sind, können diese bei starken Stauungen, besonders in einzelnen Gefäßgebieten nach vollständiger Verlegung der abführenden Gefäße bis zur Stase sehr reichlich austreten, so daß die Flüssigkeit eine blutig-seröse Beschaffenheit erhält. Dasselbe ist der Fall bei dem sogenannten akuten Lungenödem bei starker, meist plötzlich gesteigerter Behinderung des Abflusses des Lungenvenenblutes in den linken Vorhof bei Herzfehlern. Doch kommen hierbei sicher die bereits vorausgegangenen Veränderungen des Parenchyms in Betracht.

Die Stauungsblutungen schließen sich somit unmittelbar an die Stauungshyperämie an, sie bilden meistens kleine dunkelrote, nicht scharf begrenzte, oft zusammenfließende Flecke im Gewebe, an der Oberfläche der Schleimhäute und serösen Häute sowie der äußeren Haut, wo sie meist durch ihre dunkelblaurote bis schwärzlichblaue Farbe ausgezeichnet sind.

Tritt infolge des behinderten Abflusses des Venenblutes eine vollständige Stase in einem sehr gefäß- und blutreichen Organ ein, so entsteht schließlich eine dichte Infiltration des Gewebes mit ausgetretenem Blut, das durch Gerinnung (Fibrinausscheidung) eine noch größere Derbheit erhält, ein hämorrhagischer Infarkt (**Stauungsinfarkt**).

Derartige Infarkte können sich nur an solchen Teilen bilden, deren Venen nicht durch größere Kollaterale zusammenhängen (analog den Endarterien). Die häufigste Ursache ist in solchen Fällen mehr oder weniger ausgedehnte Thrombose, so der V. lienalis, der V. suprarenalis, seltener der V. renalis; ferner der Mesenterialvenen und ganz besonders auch der Venen der Gehirnhäute.

Pawlicki^{262a}) fand nach 2stündiger Unterbindung der Nierenvene beim Kaninchen die sämtlichen Gefäße stark gefüllt und erweitert, Blutaustritte in und unter der Nierenkapsel und im Hilus; auch nach der Lösung der Ligatur noch starke Schwellung und Blutüberfüllung der Gefäße, also anhaltende Lähmung der Gefäßwände mit sehr wechselnden Veränderungen des Gewebes bei längerer Dauer, Kernschwund und Verfettung des Epithels.

Während bei Verschluß einzelner Venenäste eines Organs, z. B. der Milz keilförmige Herde entstehen, wird bei Verschluß des Hauptstammes das ganze Organ enorm vergrößert. Die gleiche hämorrhagische Infarcierung wie an großen Strecken des Darmes bei totalem Verschluß der Mesenterialvenen durch Thrombusmassen (Pfortaderthrombose), kommt an einzelnen Darm-schlingen bei lokalem Verschluß der Venen durch Kompression (Incarceration von Hernien) vor. In allen Fällen ist die Folge der länger dauernden hämorrhagischen Infarcierung die Nekrose des Gewebes, die bei gleichzeitiger Anwesenheit von Mikroorganismen zur eiterigen Entzündung führt.

Besonders charakteristisch sind gegenüber den arteriellen Blutungen die Stauungsinfarkte des Gehirns bei ausgedehnter Thrombose des Sinus longitudinalis und der in diesen einmündenden Venae cerebri superiores, seltener an der Basis. Diese blutigen Infiltrate haben ihren Sitz an der Oberfläche und lösen sich an den Rändern in dicht gedrängte kleinere Blutpunkte und radiäre Streifen auf, die bei genauer Betrachtung sich als kleine und kleinste mit einem Mantel von Erythrocyten umgebene Gefäße, blutgefüllte Lymph-scheiden und Infiltration der angrenzenden Hirnsubstanz mit roten Blut-körperchen erweisen.

Dieselben blutigen Infiltrate kommen im Innern der Gehirnssubstanz vor, z. B. in der Umgebung des 3. Ventrikels und an anderen Stellen und werden dann in der Regel als „hämorrhagische Encephalitis“ (Wernicke^{265b}), Strümpell²⁶²) bezeichnet, so auch die bei Influenza mehrfach beobachteten (Leichtenstern²⁶⁷), Nauwerck^{267c}) u. a.), und die häufiger bei eitriger sowie bei tuberkulöser Meningitis im Bereiche der Rinde und der angrenzenden Marksubstanz vorkommenden (M. B. Schmidt²⁶⁴), Löwenstein²⁶⁵)). Sie schließen sich auch hier an thrombosierte Gefäße an (Askanazy^{266c})), so daß zur Annahme besonderer toxischer Schädigungen der Gefäßwand (Vanzetti^{266a}), Biber^{266d})) keine Veranlassung vorliegt, wenn auch entzündliche Veränderungen den Prozeß komplizieren; doch auch ohne solche kommen hämorrhagische Erweichungen der Gehirns-substanz, auf die die Bezeichnung Encephalitis also nicht gut anwendbar ist, im Anschluß an Thrombose der Venen vor. In einem erst kürzlich von mir beobachteten Fall nahm ein hämorrhagischer Erweichungsherd im Anschluß an Thrombose der Vena magna Galeni und der Plexus laterales beide Sehhügel ein (Mädchen v. ca 20 Jahren, S. 234, 1911). Indes dürften in solchen Fällen toxische und infektiöse Ursachen bei der ersten Entstehung der Thrombose in den kleinen Gefäßen mitwirken. (An diesen Fall erinnert der F. III v. O. Meyer^{266b}), wo aber nur von Thromben in den kleinen Gefäßen die Rede ist.)

Ähnliche Herde kommen, wenn auch viel seltener, im Rückenmark vor; nur als Folge von Gefäßverschlüssen dürfte — bei Abwesenheit aller entzündlichen Erscheinungen — auch der als Myelitis acutissima bei Typhus bezeichnete Fall von Schill^{264c}), Nonne und Luce^{267a}) zu deuten sein. Die dabei gefundenen Veränderungen der Nerven-elemente sind lediglich degenerativer Natur, Folgen der Zirkulationsstörung.

d) Hämorrhagie infolge des Verschlusses von Arterienästen.

Wie bereits oben erwähnt, kommt der gleiche Zustand, ja sogar ein sehr hoher Grad hämorrhagischer Infiltration (Infarcierung) meist von schärfer begrenzter Keilform infolge des Verschlusses von Arterienästen besonders durch eingeschleppte Pfröpfe (selten durch sog. autochthone Thromben) in den

Lungen vor, jedoch nur bei gleichzeitiger venöser Stauung (hämorrhagischer, **embolischer Infarkt**), ferner im Darm, weniger stark ausgebildet auch in der grauen Substanz des Gehirns (s. oben). Auch hier ist die Blutung auf die in den Gefäßen des der arteriellen Zirkulation entzogenen Gebietes sich bald einstellende Stase zurückzuführen. Tatsächlich bilden die hämorrhagischen Infarkte nach Arterienverschluß nur einen besonderen Fall der Stasenbildung.

Bei allen Blutungen dieser Art spielt die Diapedese der roten Blutkörperchen die Hauptrolle.

Bei dem frischen hämorrhagischen Infarkt der Lungen kann man sich leicht überzeugen, daß die Kapillargefäße dasselbe Bild zeigen wie bei der Stase in der Froschzunge; die durch die schon vorhandene Stauung ausgedehnten stark geschlängelten, oft varikös ausgebuchteten Kapillaren der Alveolenwände sind im frischen Zustande mit derselben homogenen Masse gefüllt, in der die einzelnen Blutkörper nicht erkennbar sind, während die Alveolen durch die ausgetretenen Körperchen eingenommen sind; auch hier keine Zerreißung mit Entleerung des Inhaltes. (Selbstverständlich wird das Bild an gefärbten Schnittpräparaten ein anderes, indem hier wieder die einzelnen Blutkörperchen sichtbar werden.) Bei längerem Bestehen treten die histologischen Veränderungen der Nekrose des Gewebes ein.

Blutungen kleiner und kleinster Gefäße infolge von Verschluß des Lumens schließen sich im allgemeinen an die eben besprochenen an; der Verschluß kann mehr oder weniger plötzlich oder allmählich entstehen, die Blutung scheint auch hier nicht durch Zerreißung infolge lokaler Schädigung der Gefäßwand zustande zu kommen, obwohl eine solche (z. B. bei sogenannter Bakterienembolie) nicht ausgeschlossen ist, sondern im allgemeinen durch Diapedese peripherisch von dem verschlossenen Teil oder auch im Bereiche eines nicht gleichmäßigen Verschlusses.

Zuweilen kommen äußerst zahlreiche punktförmige Blutungen dieser Art bei Einschleppung von Fett in die kleinen Gefäße (Fettembolie), besonders in der Marksubstanz des Gehirns vor, wodurch die Schnittfläche fast gleichmäßig rot punktiert erscheint, am dichtesten im Bereich des Balkens, von da aus nach der Oberfläche abnehmend; in der grauen Substanz fehlen die Blutungen auffallenderweise vollständig, während sie bei infektiösen Embolien auch hier vorkommen. Neben den Fetttropfen scheinen auch Gerinnungsprodukte in den kleinen Gefäßen eine Rolle zu spielen, während Fetttropfen oft nicht mehr nachweisbar sind.

Das mikroskopische Bild dieser punktförmigen und kleinfleckigen Blutungen ist sehr charakteristisch; fast stets findet sich in der Mitte des rundlichen, nicht scharf begrenzten Extravasates ein heller Fleck, frei von Blutkörperchen, der aus mehr oder weniger veränderter nekrotischer Substanz besteht; nicht selten sieht man in der Mitte dieses Fleckes ein quer- oder längsgetroffenes Gefäß mit hyalinem Inhalt (Schmidt²⁶⁴), Löwenstein²⁶⁵)).

Die Blutungen zeigen also das Aussehen der sogenannten Ringblutungen, wie sie auch bei andern Erkrankungen, z. B. bei perniziöser Anämie vorkommen.

Große Bedeutung haben derartige Blutungen der Retina teils infolge von Verschluß der arteriellen, teils der venösen Netzhautgefäße, die in sehr eingehender Weise durch Cl. Harms^{265a}) bearbeitet worden sind (s. auch das Referat von Geid^{267b})).

Bei der Eklampsie bilden die hämorrhagischen Nekrosen der Leber in den meisten Fällen einen besonders charakteristischen Befund (Jürgens²⁶⁸), Schmorl²⁸⁴), Pels Leusden⁹⁰), Konstantinowitsch²⁶⁹), Ceelen²⁷⁰) u. a.).

Auch hier handelt es sich um Hämorrhagien infolge von hyalinen Gerinnungen in den kleinen interlobulären Gefäßen (Arterien und Pfortaderästen), deren Umgebung mit roten Blutkörperchen infiltriert ist. Ähnliche, jedoch meist geringere hämorrhagische Flecke kommen zuweilen auch in der sonst blassen grauen Substanz des Gehirns im Anschluß an die hier ebenfalls häufigen hyalinen Thromben in den kleinen Gefäßen vor. Große, zuweilen schnell tödliche Blutungen des Gehirns bei Eklamptischen dürften hauptsächlich als Folgen der schweren Konvulsionen zu betrachten sein, ebenso wie die fast stets sich findenden Blutaustritte an den serösen Häuten, sowie am Endokardium des linken Ventrikels.

Analoge Veränderungen, sowohl hyaline Thrombosen als Blutaustritte, werden auch experimentell durch Bakterientoxine und andere gerinnungserregende toxische Substanzen herbeigeführt.

Auch bei Wiederherstellung der Zirkulation nach länger dauernder (2—3tägiger) Unterbindung der Gefäße, z. B. Umschnürung der Zungenwurzel beim Frosch, tritt sehr bald vollständige Überfüllung sämtlicher Gefäße, Stase und reichlicher Blutaustritt, also das Bild des hämorrhagischen Infarktes mit Sicherheit ein, was Goldenblum^{155a}) in Übereinstimmung mit Cohnheim durch die Alteration der Gefäßwand erklärt. Jedenfalls dürfte diese aber wenigstens teilweise auf eine Schädigung der Nervenendigungen (Gefäßparalyse) hinauskommen.

2. Entzündliche Blutungen.

Bei akuten Entzündungen kommen Blutungen im Anschluß an die entzündliche Hyperämie keineswegs selten vor; in gewissen Fällen so reichlich, daß man von einer hämorrhagischen Entzündung sprechen kann.

Die Blutungen können dabei verschiedenen Ursprungs sein, erstens die Folge einer besonders intensiven, auch wohl spezifischen Schädigung der Gefäßwand durch toxische (infektiöse) Substanzen, so daß sich die Hämorrhagie unmittelbar an die entzündliche Hyperämie anschließt. Die entzündlichen Erscheinungen können gegenüber dem Blutaustritt ganz in den Hintergrund treten (s. unter hämorrhagische Diathese).

Zweitens können Blutungen sich in den späteren Stadien des Prozesses an Stagnation und Stase anschließen. Die Blutungen können durch Diapedese entstehen, doch sind auch Zerreißen durch Zerstörung der Gefäßwand nachweisbar.

Unter den Blutungen der ersteren Art sind die bei der fibrinösen Pneumonie, auch bei Lobulärpneumonie zu erwähnen. Bei der roten Hepatisation mischen sich dem entzündlichen Exsudat stets reichliche Mengen roter Blutkörperchen bei, die auch später in Nachschüben auftreten; bei vielen Lobulärpneumonien, besonders der kleinen Kinder, erhält das Exsudat einen vollständig hämorrhagischen Charakter.

Eine besondere Bedeutung besitzen die Blutungen ferner bei verschiedenen Formen der akuten Nephritis, die bei besonders reichlichem Auftreten des Blutes als „hämorrhagische Nephritis“ bezeichnet werden, ohne daß es sich dabei um eine spezifische Form der Erkrankung handelt. Auch hier ist

das kausale Moment das Wesentliche. Bei weitem die größte Zahl der entzündlichen Nierenblutungen ist auf Veränderungen der Glomerulusschlingen zurückzuführen, also in allen Fällen von Glomerulonephritis nach Infektionskrankheiten, Scharlach, Pneumonie u. a.

Die Blutkörperchen treten in den Raum der Bowmanschen Kapsel und gelangen von hier aus in das gewundene Kanälchen mit Bildung sogenannter Blutzylinder. Blutungen im Zwischengewebe finden sich in vielen Fällen von eitriger Entzündung (metastatischer und aszendierender Nephritis).

3. Neurotische Hämorrhagie.

Ebenso wie die Hyperämie, besonders die fluxionäre, durch Nerveneinfluß beherrscht wird, so kann dieser auch bei der Hämorrhagie in Frage kommen. Indes sind die Tatsachen, die die Rolle der Gefäßnerven bei der Blutung sicher beweisen, keineswegs zahlreich, die Wahrscheinlichkeit ihrer Mitwirkung aber in vielen Fällen sehr groß.

Die Einwirkung der Nerven kann in einer Lähmung der Vasomotoren bestehen, wobei sich die Blutung an die vorausgehende Hyperämie anschließen und demnach eine „angioparalytische“ sein würde, andererseits kann die Blutung im Gefolge einer irritativen dilatatorischen Hyperämie auftreten, also eine „angioerethische“ sein, was wohl für die meisten Fälle zutrifft. In beiden wird es sich zunächst, in den leichteren Graden, besonders der ersteren Art, um eine Diapedese aus den Kapillargefäßen, in den höheren Graden auch um eine Diärese der Wand der kleinen Gefäße handeln. Sofern man unter „Herabsetzung der Erregbarkeit“ der Gefäßnerven als Voraussetzung der Blutung (Ricker) den Verlust des Tonus versteht, kann man dem wohl zustimmen, doch würde jener Ausdruck nicht auf die notorische Dilatatorenerregung passen.

Das physiologische Beispiel einer durch Nerveneinfluß bedingten Blutung ist die menstruale. Wenn auch chemische Korrelationen zwischen Geschlechtsdrüsen und Uterusschleimhaut bestehen, so wird doch zweifellos die Erweiterung der Gefäße, der Turgor menstrualis, an den sich die Blutung aus den kleinen und kleinsten Gefäßen anschließt, durch die Gefäßnerven vermittelt; die menstruale Blutung erfolgt aus den zuvor stark erweiterten kleinsten Gefäßen der Uterusschleimhaut in das umgebende Gewebe mit Bildung von Blutlakunen unter dem Epithel und Ablösung des letzteren. Die anfängliche Diapedese kann sich auch hier zur Diärese der Kapillarwand steigern (s. auch die Schilderung der menstruellen Blutung bei Affen durch M. A. von Herwerden²⁷⁴⁾). Die Gefäßerweiterung beschränkt sich nicht bloß auf die Uterusschleimhaut, sondern sie erstreckt sich auf die größeren zuführenden Gefäße, und es ist bekannt, daß vasomotorische Störungen sich bei der Menstruation und namentlich beim Ausbleiben derselben in fernliegenden Gefäßgebieten bemerklich machen. Hierher gehören auch die in manchen Fällen vorkommenden hämorrhagischen Menstruationsexantheme (Oppel¹²²⁾, Stiller^{270a)} u. a.). Die vikariierenden Menstrualblutungen, die besonders als Nasenbluten, aber auch als Magen- und Bronchialblutungen, Blutungen aus der Mamma, zuweilen in sehr auffallender Form als Hautblutungen besonders bei nervös veranlagten und hysterischen Individuen auftreten, deuten auf Mitwirkung (Reizung) der Vasodilatoren, wodurch die Gefäße erweitert, nachgiebig und schließlich undicht werden. Sehr eigen-

tümlich ist eine von Hauptmann^{272a)} beobachtete mehrfach wiederkehrende hämorrhagische Schwellung und Blutung der Lippen an Stelle der Menstruation bei einem 14jährigen Mädchen mit erregbaren Gefäßnerven (Dermographie), sowie die von Bircher^{272b)} beschriebene vikarierende Blutung aus fistulösen Gängen nach Genitaloperation. Starke Pulsation der Arterien, Rötung und Schwellung in verschiedenen Gefäßgebieten, die der Blutung vorausgehen, sowie die mehrfach beobachteten prämenstrualen Blutungen nach Operationen deuten auf die gleiche Ursache. Lokale Blutungen dieser Art sind mehrfach als Stigmata, Wundmale in abergläubischer Weise verwertet worden, besonders wenn sie mit hysterischen Bewußtseinsstörungen und Verzückungszuständen einhergingen. Bei der Häufigkeit von Simulationen ist solchen spontanen Hautblutungen oft zu großes Mißtrauen entgegengebracht worden.

Ein Beispiel einer derartigen Blutung eigener Beobachtung möge daher hier mitgeteilt werden. Bei einem 13jährigen gesunden, aber nicht besonders vollblütigen Mädchen, bei dem die Regel vor einigen Monaten zuerst aufgetreten, aber dann mehrmals weggeblieben war, trat an demselben Morgen, als die Menstruation wieder erschienen war, während der Schulstunde ohne irgendwelche Verletzung aus dem Knöchel des linken kleinen Fingers eine Blutung auf, die in feinem Strahl etwa 25 cm nach aufwärts ins Gesicht spritzte und mehrere Tücher durchtränkte; erst nach einiger Zeit hörte die Blutung durch kalte Waschung und Kompression auf, kehrte aber nach Entfernung der umgelegten Tücher, jetzt aber nur noch in Gestalt einer kleinen, mehrere mm hohen Blutsäule, synchronisch mit dem Arterienpuls, wieder. An dieser Stelle war ein 1—2 mm breiter minimaler Epitheldefekt von blaßroter Farbe sichtbar, kein erkennbares venöses oder arterielles Gefäß. Dabei war starkes Hitzegefühl in den Fingern und starke, auch objektiv wahrnehmbare Pulsation vorhanden. Nach leichter Kompression stand die Blutung, kehrte aber mehrmals in geringerem Grade wieder. In der folgenden Nacht Erwachen infolge starken Klopfens in der herabhängenden Hand, auch am folgenden Morgen war der Puls im Daumen und den Fingern stark fühlbar. Im Laufe des Tages wiederholte sich die Blutung in geringerem Grade, nachdem vorher starkes Klopfen in der Hand vorausgegangen war. Das Allgemeinbefinden war bis auf etwas Blässe und Müdigkeit ungestört. Das Klopfen in der Hand wiederholte sich noch mehrmals in der folgenden Nacht und am nächsten Tage. Die kleine Stelle war nur noch als ganz blaßrötliches Fleckchen mit einem minimalen bräunlichen Schorf in der Mitte erkennbar und verschwand bald vollständig. Auch die Blutung kehrte nicht wieder. Die Erscheinung einer solchen im Strahl hervortretenden Blutung aus einer kleinen Erosion der Haut ohne erkennbare Gefäßöffnung ist so auffallend, daß man sie kaum für möglich gehalten haben würde.

Gendrin²⁷³⁾ zitiert eine ähnliche Beobachtung von einer Frau, bei der ein mehrere Ellen (coudes) langer Blutstrahl zu wiederholten Malen aus einer kleinen bräunlichen Stelle am Daumen sich ergoß, so reichlich, daß Ohnmacht eintrat. Von einer Öffnung eines Gefäßes war nichts zu sehen.

Es ist selbstverständlich, daß solche profuse Blutungen nicht durch Diapedese entstehen können, da aber auch Zerreißen größerer Gefäße ausgeschlossen sind, kann es sich wohl nur um Diärese zahlreicher kleiner Gefäße unter dem Einfluß einer hochgradigen Wallungshyperämie handeln, wodurch das Blut synchronisch mit dem Arterienpuls heraustritt; zugleich ein Hinweis auf die Entstehung anderer spontaner Blutergüsse im Innern (s. unten).

Die Entstehung von Haut- und anderen Blutungen durch Suggestion im hypnotischen Zustand, sogar durch Autosuggestion, besonders bei Hysterischen ist wiederholt behauptet worden (Bernheim²⁷¹⁾ S. 72). So große Skepsis auch gegenüber derartigen, besonders nicht genau kontrollierten und kontrollierbaren Behauptungen geboten ist, so kann man doch nicht umhin, solche psychische Einwirkungen auf die Gefäßinnervation für möglich zu halten, da sie bei der einfachen Hyperämie so alltäglich sind. (S. die merk-

würdigen, von Kreibich mitgeteilten Beobachtungen von suggestiven Einwirkungen auf die Haut.)

Ähnliche, augenscheinlich angioneurotische Blutungen aus den Schleimhäuten (Nase, Magen, Darm, Bronchien, Uterus) und in der Haut werden auch bei der Basedowschen Krankheit beobachtet (Sattler^{121a}).

Zu den Blutungen aus nervösen Ursachen gehören auch die seltenen Fälle von sog. Hämidrosis, Hämatidrosis (Blutschwitzen), die besonders, jedoch nicht ausschließlich, beim weiblichen Geschlecht beobachtet, oft aber bezweifelt worden sind.

Tittel²⁷³) berichtet über eine derartige, durch E. L. Wagner genau kontrollierte Beobachtung bei einem jungen Manne, bei dem zu wiederholten Malen an verschiedenen Hautstellen blutige Tröpfchen aus den Drüsenmündungen hervortraten. Die Blutungen mußten hier also aus den die Knäueldrüsen umspinnenden Kapillargefäßen hervorgehen. Auch Hebra sah auf dem Handrücken eines jungen Mannes aus der Mündung einer Schweißdrüse(?) einen kleinen Blutstrahl hervorkommen (Kaposi²⁷⁴)). Andere Fälle sind von Gendrin²⁷⁵), Ebers²⁷⁶), v. Franqué²⁷⁷), Imrédy²⁷⁸) mitgeteilt.

Die eigenen Beobachtungen von Gendrin betrafen zwei jüngere Männer und zwei Frauen, bei denen infolge von heftigen körperlichen Anstrengungen und psychischen Erregungen Blut in Tröpfchenform aus der Oberfläche der vorher geschwellenen und geröteten Haut verschiedener Körperteile (Brust, Achselgegend, Wangen) hervortrat, in manchen Fällen zu wiederholten Malen; in diesen und anderen Fällen bei weiblichen Individuen hatte die Hautblutung den Charakter einer vikariierenden Menstrualblutung und trat besonders zur Zeit der Menses oder nach Aufhören derselben auf. In einem Falle betrug die Menge des aus der Achselhöhle ergossenen Blutes angeblich bis 1500 g. Es scheint, daß es sich immer um fluxionäre Blutungen durch Vasodilatatorenerregung handelt, also ganz analog dem oben erwähnten Falle.

Ricker^{278a}) dehnt das Gebiet der neurotischen Blutungen auch auf andere umfangreiche Hämorrhagien der inneren Organe aus, wie z. B. die des Pankreas, die fast stets in Verbindung mit Fettgewebse Nekrosen und autolytischen Prozessen im Pankreasgewebe (Austritt von aktiviertem(?) Sekret) vorkommen und daher in der Regel zu den Arrosionsblutungen gerechnet werden. Es ist wohl anzunehmen, daß abnorme Innervationszustände der Gefäße als Reaktion auf die das Gewebe treffenden Schädigungen die schnell entstehende hämorrhagische Infiltration begünstigen, die R. ausschließlich durch Diapedese erklärt(?). Ähnliche Entstehung schreibt R. den selten vorkommenden großen Blutungen des Nierenlagers zu, von denen er ein neues Beispiel mitteilt (s. auch die Fälle von perirenaln Hämatomen von Coenen^{278b}) und Læwen^{278c}), sowie den oft schwer zu erklärenden tödlichen Nebennierenblutungen.

III. Blutungen bei hämorrhagischer Diathese.

Im allgemeinen bezeichnet dieser Ausdruck nichts anderes als eine ungewöhnliche Neigung zu Blutungen, und zwar sowohl das Auftreten starker, schwer stillbarer Blutungen aus oft minimalen Verletzungen, als die gehäufte Entstehung spontaner Blutungen an äußeren und inneren Teilen.

Die Bezeichnung „**hämorrhagische Diathese**“ erklärt selbstverständlich nicht das eigentliche Wesen dieser Blutungen, deren Ursache sehr verschieden sein kann. Früher begnügte man sich mit der Annahme einer sog. „Blut-Disso- lution“, die aber die Entstehung der Blutungen allein nicht erklären würde. Auch ist keineswegs immer leicht festzustellen, ob Blutaustritte durch Zer-

reißung (Diärese) oder durch Diapedese vorliegen. Eine gewisse Schädigung der Gefäßwand, wahrscheinlich durch die Beschaffenheit des Blutes, ist wohl immer anzunehmen; mangelhafte Gerinnbarkeit spielt eine große Rolle, nervöse Einflüsse sind besonders wichtig.

Die Neigung zu Blutungen kommt als angeborene und ererbte konstitutionelle Anlage vor, oder sie wird durch verschiedene, teilweise noch unbekannte Ursachen erworben und kann dann entweder für sich (idiopathisch) oder als Komplikation bei anderen Krankheitszuständen auftreten: 1. bei allgemeinen Ernährungsstörungen (Kachexieen, Inanition), 2. bei Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe, 3. bei gewissen Vergiftungen und Autointoxikationen, und als Komplikation bei verschiedenen Infektionskrankheiten und bei spezifischen (sog. hämorrhagischen) Infektionen. Es handelt sich hier ausschließlich um Blutungen aus den kleinen Gefäßen.

Bei einer ganzen Reihe der hierhergerechneten Affektionen haben sich bereits bestimmte Veränderungen der Gefäßwände oder Verschlüsse des Lumen nachweisen lassen, wodurch die Blutungen sich wenigstens auf mechanische Weise, wenn auch unter Mitwirkung toxischer Schädigungen erklären und somit dem unklaren Gebiet der „Diathese“ entzogen werden (v. Recklinghausen, v. Kogerer²⁷⁹)).

Wenn wir trotzdem noch alle diese Vorkommnisse (abgesehen von den bereits oben besonders besprochenen) unter dieser allgemeinen Rubrik vereinigen, so geschieht es, weil eine scharfe Trennung, je nach der Entstehungsweise der Blutungen, noch nicht durchführbar ist.

Der Versuch von W. Koch²⁸⁰), alle diese verschiedenen Zustände als Formen einer einheitlichen Krankheit, und zwar des Skorbut zusammenzufassen, ist nicht zu billigen, um so weniger als Koch den Skorbut für eine infektiöse Krankheit hält und folglich auch solche Affektionen, bei denen Infektion mit voller Sicherheit ausgeschlossen ist.

1. Die angeborene hämorrhagische Diathese. (Hämophilie Schönlein).*)

In bezug auf die eigentümlichen Erblichkeitsverhältnisse dieser Krankheitsanlage sei hier auf die Darstellung von Baumgarten (Bd. I), sowie auf die Sammlungen der zahlreichen Familiengeschichten von Grandidier²⁸¹), Wachsmuth²⁸²), Kehrer^{282a}), Lossen²⁸³), Sahli²⁸⁴) und die Arbeiten von Virchow¹), Immermann²⁸⁵), Foerster²⁸⁶), Litten²⁸⁷), F. A. Hoffmann²⁸⁸), Eichhorst²⁸⁹) u. a. hingewiesen.

Charakteristisch für die „Hämophilie“ sind die schwer oder gar nicht stillbaren Blutungen aus geringfügigen Wunden, die schließlich den Tod herbeiführen können, Blutergüsse in den Weichteilen nach geringfügigen Kontusionen und endlich sog. spontane Blutungen in der Haut, den inneren Organen, Schleimhäuten, besonders auch den Gelenken.

Die Erklärung dieser eigentümlichen Erscheinung, die in so vielen Fällen den frühen Tod eines großen Teils der männlichen Familienmitglieder (sehr

*) Der von Virchow vorgeschlagene Name Hämorrhaphilie hat nicht viel Aufnahme gefunden, ist auch sprachlich nicht richtig gebildet, besser Hämorrhöphilie (Immermann).

viel seltener (etwa im Verhältnis von 1:13) auch weiblicher, zur Folge hat, suchte man teils in einer zu geringen Widerstandsfähigkeit, geringen Dicke der Gefäßwand (Virchow, Klebs²⁹⁰), Verfettung, teils in einer mangelhaften Gerinnbarkeit des Blutes, wodurch der normale Verschluß der Gefäße nicht zustande kommen sollte, teils auch in veränderten Druckverhältnissen.

Die ursprünglich von R. Virchow stammende Erklärung, die sich eigentlich nur auf einen einmaligen Befund gründete, daß eine zu enge, sehr elastische Aorta die verhältnismäßig zu große Blutmenge unter zu starkem Druck in die selbst nicht veränderten Kapillaren treiben und diese dadurch zum Bersten bringen solle, entspricht nicht den hämodynamischen Gesetzen, da eine dünnwandige, abnorm dehnbare, wenn auch elastische Aorta nur geeignet sein würde, den Blutdruck herabzusetzen. Überdies hat sich diese bei jugendlichen, besonders chlorotischen Individuen für pathologisch gehaltene enge und dünnwandige Aorta als durchaus normale Erscheinung herausgestellt. Verfettungszustände der Intima sind ebensowenig von Bedeutung.

Ebensowenig stichhaltig ist auch die von Immermann und von Oertel^{290a}) versuchte Modifikation der Virchowschen Lehre, daß nämlich bei der Hämophilie ein meist angeborenes und habituelles Mißverhältnis zwischen der Größe des Blutvolums und der Kapazität des Gefäßapparates eine ungewöhnliche Steigerung des Seitendruckes und Zerreißung der kleinen Gefäße zur Folge habe. Eine hydrämische Plethora, die sich wohl im einzelnen Falle entwickeln kann, wie in der merkwürdigen, von echter Hämophilie jedoch verschiedenen Beobachtung Cohens²⁹¹), ist doch nicht typisch für jene; auch beseitigen bekanntlich die Gefäße eine solche überschüssige Flüssigkeitsmenge in kurzer Zeit durch Transsudation und Harnausscheidung, aber nicht durch Blutungen.

Dagegen ist eine Einwirkung auf die Gefäßwand in ihrer Bedeutung nicht zu unterschätzen, auf die besonders v. Recklinghausen³) und Thoma den Hauptwert gelegt haben, das ist die Gefäßinnervation, wenn man wohl auch nicht so weit gehen kann, die Hämophilie ausschließlich als eine neuropathische Diathese oder Angioneurose aufzufassen wie dies neuerdings von Ricker^{275a}) geschehen ist. Daß Hämophilie oft — vielleicht immer — mit einer solchen verbunden ist, und daß die Blutungen oft unter dem Einfluß nervöser Zustände stehen, ähnlich wie andere spontane Hämorrhagien, ist wohl nicht zu bezweifeln. Darauf deutet erstens das sehr wechselnde Verhalten der Bluter (sowohl verschiedener Individuen als desselben Individuums zu verschiedenen Zeiten) gegenüber leichten Traumen, ferner die den spontanen Blutungen oft vorausgehende Fluxion mit vermehrter Pulsation, Hitze usw. (s. Immermann²⁷⁵)). Vieles spricht mit Sicherheit dafür, daß die Durchlässigkeit der Gefäßwand sowohl für flüssige als für körperliche Bestandteile durch Nerveneinflüsse reguliert, vermindert und andererseits abnorm gesteigert werden kann (wie bei der Entzündung). Andererseits deutet vieles auf ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis der chemisch-physikalischen Beschaffenheit der Blutflüssigkeit von der Innervation der Gefäße, welches sich möglicherweise auf die Absonderung von Fermenten oder auch von gerinnungshemmenden Substanzen (v. Brücke²⁹²) von den Endothelzellen erstreckt, doch sind diese Hypothesen noch zu wenig begründet.

Die wesentliche Abweichung, die der unzureichenden oder ganz fehlenden spontanen Blutstillung zugrunde liegt, kann vorläufig nur in einer abnormen Beschaffenheit des Blutes gesucht und auch gefunden werden, die

zwar auf einer erblichen Anlage beruht, aber in irgendwelcher Weise selbst von einem der erwähnten Momente abhängen kann.

Diese Annahme ist schon aus dem Grunde näher liegend als die einer organischen Veränderung der Wand, weil der hämophile Zustand keineswegs das ganze Leben hindurch gleichmäßig anzudauern pflegt, sondern meist erst in der späteren Kindheit, oder auch in der Pubertätsperiode sich zuerst zeigt, nicht selten auch im späteren Alter wieder nachläßt.

Nachdem die große Bedeutung der Blutplättchen für die Gerinnung des Blutes zuerst durch Bizzozero²⁹³⁾ erkannt und seitdem immer allgemeiner bestätigt war, lag es nahe, in einem Fehlen oder einer starken Verminderung dieser Gebilde die Ursache der Unstillbarkeit der Blutungen zu suchen. Doch hat sich auch diese Annahme durch die genauen Zählungen der Blutplättchen durch Sahli²⁸⁴⁾ ^{284a)} u. a. bei mehreren Hämophilen nicht bestätigen lassen.

Sahli fand in zwei Fällen Zahlenwerte, die sich von den normalen nicht unterschieden, besonders wenn man bedenkt, daß auch diese sehr schwankend sind.

Die Beschaffenheit der übrigen morphologischen Elemente, besonders der Leukocyten ist ebenfalls nicht wesentlich von der normalen verschieden, höchstens bestand leichte Vermehrung der Lymphocyten (Sahli). Auch die Salze sind kaum abweichend von der Norm.

Es blieb somit kaum eine andere Möglichkeit übrig als die, daß die chemischen Vorgänge bei der Fibrinbildung nicht in der normalen Weise ablaufen, sei es durch unzureichende fibrinogene Substanz, sei es durch mangelhafte Fermentbildung; für die erstere Möglichkeit ist kaum ein Grund vorhanden.

Daß die Gerinnung des Blutes bei Hämophilen verzögert ist, ist bereits mehrfach von älteren und neueren Beobachtern angegeben worden, doch sind diese Angaben nicht ganz übereinstimmend, zum Teil sogar direkt widersprechend.

Sahli fand in allen von ihm genau untersuchten Fällen die Gerinnung in der freien Zeit zwischen den Blutungen verlangsamt, während dagegen zur Zeit der Blutung das aussickernde Blut eine hochgradige Beschleunigung der Gerinnung zeigte, die auf Beladung mit Fibrinferment aus dem Coagulum hindeutete. Aber auch das zu dieser Zeit frisch ausfließende Venenblut gerann rascher als in der Norm, während nach dem Aufhören der Blutung wieder verlangsamte Gerinnbarkeit eintrat.

Auch Weil²⁹⁴⁾, der eine „akzidentelle“ vorübergehende und eine „familiäre“ Hämophilie unterscheidet, sah bei der ersteren die Gerinnung erst nach 75 Minuten, bei der letzteren aber nach dreieinhalb bis 4 Stunden eintreten. Durch Hinzufügung von normalem Blutserum wurde die Gerinnung auf drei bis fünf Minuten beschleunigt, ähnlich durch Injektion von normalem Serum. Bei dem von Morawitz und Lossen²⁹⁶⁾ untersuchten Blute eines Kranken der durch Lossen sen. bekannten Familie Mampel betrug die Gerinnungszeit des aus der Vene, ohne Berührung mit dem Gewebe, entnommenen Blutes etwa zwei Stunden gegenüber 15—20 Minuten in der Norm; bei Zusatz von Hirudin blieb das Blut fast elf Stunden flüssig, normales nur etwa eine Stunde über die gewöhnliche Zeit.

Sahli zog zur Erklärung die von Morawitz²⁹⁵⁾ aufgestellte Theorie heran, wonach das Fibrinferment selbst kein einfacher Körper ist, sondern durch Zusammentritt einer von sehr verschiedenartigen Gewebszellen, den Blut-

plättchen, aber auch von Leukocyten, Gefäßwandzellen und anderen abstammenden Thrombokinasen und einer zymoplastischen (thrombogenen) Substanz des Plasma entsteht. Das so gebildete Ferment bringt bei Gegenwart von Kalksalzen das Fibrinogen zur Gerinnung.

Nach Sahli kann die Fortdauer der hämophilen Blutung (trotz Gerinnungsbeschleunigung) nur auf eine abnorme Eigenschaft der verletzten Gefäßwand, ungenügende Bildung jener beiden Substanzen, kombiniert mit einer mangelhaften Gerinnbarkeit des Blutes selbst, durch analoge Mängel der Zellen des Blutes und der blutbildenden Organe, zurückgeführt werden.

Morawitz und Lossen²⁹⁶⁾ konnten nun in der Tat nachweisen, daß die Hemmung der Gerinnung auf einer Hemmung der Fermentbildung aus Mangel an Thrombokinasen beruht, denn durch Zusatz dieses Körpers wurde das hämophile Blut wie normales schon in einer Minute fest. Gerinnungshemmende Körper, die Weil annahm, ließen sich in größerer Menge nicht nachweisen, eher das Gegenteil. Es würde sich demnach bei den Hämophilen um eine ererbte chemisch minderwertige Anlage des Zellprotoplasma, und zwar wahrscheinlich nicht nur der Blutzellen, handeln. Eine vermehrte Durchlässigkeit der Gefäßwand ist dabei nicht ausgeschlossen (vgl. Paltauf, Kap. I. S. 48).

Auf Grund neuerer Untersuchungen fand Addis^{296a)} im Gegensatz zu Morawitz, daß im Blute bei Hämophilie weder das Fibrinogen, noch die übrigen zur Gerinnung erforderlichen Bestandteile, einschließlich der Thrombokinasen fehlen oder merklich vermindert seien, daß auch keine die Thrombinbildung hindernde Substanz vorhanden sei. Die nachweisliche Verzögerung der Gerinnung werde lediglich durch eine verlangsamte Umwandlung des an das Fibrinogen gebundene Prothrombin in Thrombin (in Gegenwart von Thrombokinasen und Kalksalzen) bedingt. Übrigens bestreitet Addis auch das häufigere Vorkommen spontaner Blutungen bei Hämophilie(?) infolge leichter Zerreißlichkeit der Gefäße; das Wesentliche sei nur die größere Menge des ergossenen Blutes.

Nolf und Herry^{297a)} haben auf Grund der von dem ersteren aufgestellten neuen Theorie der Blutgerinnung auch eine neue Erklärung der Hämophilie zu geben versucht.

Die Gerinnung ist nach Nolf kein fermentativer Prozeß; sie besteht in der Vereinigung mehrerer Kolloide, die in jedem normalen Plasma vorhanden sind, unter der Einwirkung verschiedenartiger thromboplastischer Körper (Glas, chemische Stoffe, bei Gegenwart von Kalksalzen). Jene Kolloide sind das Fibrinogen, Thrombogen und das enzymatisch wirkende aus Leukocyten und Blutplättchen stammende Thrombozym, während das Thrombin (Fibrinferment) erst das Produkt der Gerinnung, nämlich der in Lösung bleibende Rest des Fibrins ist.

Auch Nolf und Herry konnten in drei Fällen die starke Verlangsamung der Blutgerinnung bei Hämophilen konstatieren, die erst nach anderthalb bis zwei, bis zu fünf und mehr Stunden eintrat, aber durch Zusatz von frischem Serum, noch mehr durch Propepton, stark beschleunigt wurde. Diese Eigenschaft ist die Folge der geringen Fähigkeit des Thrombozyms, unter der Einwirkung thromboplastischer Einflüsse mit den beiden anderen Substanzen sich zu Fibrin zu vereinigen, also im wesentlichen eine mangelhafte Funktion des Thrombozyms.

Da die Wundflüssigkeiten ebenfalls eine sehr energische koagulierende Einwirkung auf das Plasma haben, so ist bei mangelhafter Thrombozym-

bildung von Gefäßendothelien und anderen Zellen (Leukocyten, Blutplättchen) diese Wirkung sehr herabgesetzt, so daß der Verschluß der Gefäßwunde ausbleibt.

Nolf und Herry sind der Ansicht, daß hier eine anatomische Insuffizienz der Gefäßwand vorliegt, die sich in einer vermehrten Zerreißlichkeit — als Ursache der spontanen Blutungen oder solcher bei leichten Traumen — äußert, wie sie noch stärker bei der akzidentellen Hämophilie und besonders bei der Purpura auftritt. Immerhin ist es doch nicht ohne weiteres erklärlich, daß eine mangelhafte Thrombozytombildung seitens der Zellen auch eine größere Zerreißlichkeit der Gefäßwand bedingen sollte, wenn auch beide Zustände, mangelhafte Gerinnbarkeit und Zerreißlichkeit (vielleicht auch gesteigerte Diapedese) einen inneren Zusammenhang haben mögen.

Die nicht selten sehr umfangreichen „spontanen“ Blutergüsse, wie die Blutungen der Nasen- und Darmschleimhaut, die großen Hämatoeme des Psoas bei Hämophilen (die wohl auch auf eine Zerrung der Muskulatur zurückgeführt werden müssen) deuten jedenfalls auf eine abnorme Zerreißlichkeit oder Durchlässigkeit, doch lassen sich selbstverständlich leichte traumatische Einwirkungen nie ganz ausschließen. Daher ist eine Entstehung der sog. spontanen Blutungen bei Hämophilie durch Diapedese allein kaum zu beweisen und bei den oft umfangreichen und schnell entstehenden Blutungen nicht einmal wahrscheinlich. Hier wird man nicht umhin können, auf ein wirkliches Auseinanderweichen der Wand der kleinen und kleinsten Gefäße zurückzukommen.

Dasselbe gilt von den besonders wichtigen und häufigen Gelenkaffektionen der Hämophilen, die bereits mehrfach und eingehend von chirurgischer Seite studiert worden sind.

Den Anfang bilden stets Blutergüsse in die Synovialmembran und in die Gelenkhöhlen, die sich in manchen Fällen bei demselben Individuum sehr oft, bis 45mal (Gocht²⁹⁸), wiederholen können, ohne nach der Resorption des ergossenen Blutes Spuren zu hinterlassen. In anderen Fällen schließen sich an die Blutung entzündliche Prozesse, indem die Blutkoagula, die die Gelenkflächen bedecken, sich hier fixieren und durch Exsudatfibrin umschlossen werden. Die sich daran anschließende Organisation durch Bindegewebs- und Gefäßneubildung führt zur fibrösen Ankylose und zu schweren Bewegungsstörungen (Kontrakturen, Subluxationen, Knorpelursen, knöchernen Ankylosen). Bei längerem Bestehen schließen sich Knochenveränderungen an, denen wohl hauptsächlich die Bedeutung einer Inaktivitätsatrophie zukommt, und die sich im Röntgenbilde durch Aufhellung, Rarefizierung und Verschmälerung der Knochen zu erkennen geben. Die Reihe dieser Veränderungen entspricht den von König²⁹⁹) aufgestellten drei Stadien der hämophilen Arthropathie, 1. dem Hämarthros, 2. dem entzündlichen Stadium, 3. dem regressiven Stadium mit bleibenden Deformitäten.

Die Blutungen entstehen entweder infolge leichter Traumen oder ohne jede bekannte Veranlassung, am häufigsten im Knie — aber auch in anderen Gelenken, oft ganz plötzlich, in Zeit von wenigen Minuten, wobei das Gelenk unter heftigen Schmerzen oder ganz schmerzlos stark anschwillt. Gleichzeitig können Blutungen in der Haut und den Muskeln auftreten.

Gegenüber den bisher erörterten — wie man zugeben muß — sich noch vielfach widersprechenden Theorien der Hämophilie auf Grund einer abnormen Blutbeschaffenheit versucht Ricker die Blutungen durch eine Herab-

setzung oder Aufhebung der Erregbarkeit des lokalen Gefäßnervensystems, ähnlich derjenigen bei der menstruellen Blutung zu erklären. Auch eine normale Erregbarkeit könne beim Bluter durch ein Trauma in größerem Umfang und auf längere Dauer herabgesetzt werden als beim normalen Menschen. Die daraus hervorgehende Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung der Strömung würde den Blutaustritt durch Diapedese zur Folge haben, der erst dann aufhört, wenn der abnorme Zustand des Nervensystems und der Strömung der normalen Platz macht; ähnlich bei Verwundungen (l. c. S. 605).

2. Die erworbenen hämorrhagischen Diathesen.

A. Die idiopathischen Blutfleckenkrankheiten.

(Purpura, Morbus maculosus, Skorbut.)

Von der großen Gruppe der als **Blutfleckenkrankheiten** zusammengefaßten Erkrankungen, die sich durch das Auftreten von multipeln Haut- und Schleimhautblutungen auszeichnen, hat man im Laufe der Zeit eine Reihe von Fällen abgetrennt, die durch eine besondere Ursache oder, falls diese noch unbekannt ist, durch bestimmte pathologisch-anatomische Organveränderungen charakterisiert sind, bei denen also die begleitende „**Purpura**“ lediglich die Bedeutung eines besonders in die Augen fallenden Symptomes besitzt.

Dahin gehören Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, deren genauere Kenntnis erst den letzten Dezennien angehört, gewisse Vergiftungen und besonders eine große Zahl von Infektionskrankheiten.

Das Gebiet der im alten Sinne „idiopathischen Purpura“ ist dadurch so sehr eingeschränkt, daß der Zweifel sehr berechtigt erscheint, ob überhaupt eine solche anzunehmen ist, ob nicht vielmehr in allen Fällen die Purpura ebenfalls ein Symptom ist, das durch sehr verschiedene Ursachen hervorgerufen werden kann. Während in Deutschland diese Ansicht immer mehr die herrschende ist, pflegt man in Frankreich die Bezeichnung „Purpura“ noch viel mehr im Sinne einer besonderen Krankheit zu gebrauchen.

Der Skorbut. (Purpura kachecticorum.)

Schon lange vor der allgemeinen Einführung des Namens Purpura kannte man eine mit Blutungen der Schleimhäute des Mundes, aber auch der Haut — also mit einer hämorrhagischen Diathese — einhergehende Krankheit, die unter besonderen ätiologischen Einwirkungen auftrat, den **Skorbut** (Scharbock, Seeskorbut), der zeitweise sehr große Verbreitung auch zu Lande (als „Land-skorbut“) erreichte, und dem man, wie das in solchen Fällen noch jetzt zu geschehen pflegt, eine große Anzahl verschiedenartiger, zum Teil nur äußerlich ähnlicher, gleichzeitig auftretender Affektionen zurechnete.

Die Abgrenzung anderer Purpuraformen vom Skorbut ist bis heute noch vielfach strittig geblieben, indem von einer Reihe von Autoren eine strenge Trennung zwischen beiden gemacht wird (A. Hirsch³⁰³) u. a.), während andere (z. B. Kühn³⁰⁴), Scheby-Buch^{317a}) die Purpura haemorrhagica (Morbus maculosus) einfach als sporadischen Skorbut bezeichnen, wieder andere, wie W. Koch, die ganze Gruppe dem Skorbut zurechnen. Das Wesentliche, was die Trennung rechtfertigt, ist auch hier die Ursache.

Es ist bekannt, daß die als Skorbut bezeichneten, durch Blusaustritte aus dem Zahnfleisch, Stomatitis, Lockerung der Zähne, sowie durch klein-

und großfleckige Blutungen in der Haut, den serösen Häuten und Schleimhäuten charakterisierten Erkrankungen durch ungeeignete, namentlich zu gleichförmige und quantitativ unzureichende Nahrung sich entwickeln, also als Ausdruck allgemeiner Unterernährung, zu der aber meist noch andere Schädlichkeiten, besonders feuchte, lichtlose, kalte Wohnungen (Kühn³⁰⁴), Brügger^{306b}) u. a.) hinzukommen.

Die schweren Formen des eigentlichen Skorbutes können endemisch und epidemisch nach Art einer Infektionskrankheit auftreten, doch handelt es sich dabei nachweislich um schlechte Erntejahre, Hungersnot und Verarmung. Bekanntlich war der Skorbut die ehemals am meisten gefürchtete Krankheit der Seefahrer, besonders in arktischen Gegenden, eine Gefahr, die fast vollständig mit den verbesserten Ernährungsverhältnissen geschwunden ist. Allgemein wird als Ursache der Erkrankung auf Schiffen oder unter ähnlichen Verhältnissen in belagerten Festungen der ausschließliche Genuß von Salzfleisch oder überhaupt mangelhafter und einförmiger Nahrung, besonders der Mangel an frischen Vegetabilien angeschuldigt. Vielfach hat man als wesentliche Folge des Mangels an vegetabilischer Nahrung eine Verarmung an Kalisalzen angenommen. Wenn trotzdem an der infektiösen Natur der Erkrankung von manchen Autoren festgehalten wird (vgl. u. a. Litten²⁸⁷)), so liegt das wohl, abgesehen von der en- und epidemischen Verbreitung, daran, daß sich sekundäre Infektionen in dem durch Blutaustritte und Nekrose geschädigten Zahnfleisch und der Mundschleimhaut regelmäßig entwickeln (Stomacace, Stomatitis gangraenosa).

Genau dieselben Veränderungen können auch sporadisch bei kachektischen Individuen, augenscheinlich unter dem Einfluß einer ganz unzureichenden Ernährung entstehen. In einem solchen Fall von multiplen Hämorrhagien der Haut und der inneren Organe, die hier sogar die ganze Dicke der Wand des rechten Vorhofs einnahmen, hatte die 50jährige Kranke längere Zeit nur noch von schwachem Kaffeeaufguß mit einer halben Semmel täglich gelebt. In einem anderen war der Tod des jugendlichen weiblichen Individuums unter den gleichen skorbutischen Erscheinungen infolge einer habituellen spindelförmigen Ösophagusdilatation und andauernden Erbrechens der Nahrung eingetreten. Man ist also wohl berechtigt, in solchen Fällen von einer Purpura kachectica zu sprechen, die dem Skorbut vollkommen gleichkommt.

In gleicher Weise scheint auch die eigentümliche Beobachtung Ebners³⁰⁵), aufgefaßt werden zu müssen, wo sich 3 Monate nach Exstirpation einer großen Choledochuscyste nach lange anhaltendem Gallenabfluß bei dem sonst anscheinend gesunden Mädchen von 21 Jahren plötzlich Zahnfleischblutungen, dann heftige Nierenblutung, schnell zunehmende Haut- und Schleimhaut-hämorrhagien einstellten, die den Tod nach 4 Tagen zur Folge hatten. Immerhin ist hier der plötzliche Eintritt der Erkrankung auffallend. Der sehr schwächende Einfluß anhaltender Gallenverluste ist bekannt.

Die Veränderungen des Blutes und der Gefäße, die die große Neigung zu Blutungen bedingen, sind im einzelnen nicht hinreichend genau bekannt; es handelt sich aber dabei allem Anschein nach um eine Teilerscheinung der allgemeinen Kachexie, die nicht bei jedem Inanitionszustand in gleicher Weise auftritt und beiläufig nicht zur Annahme einer Infektion nötigt. Eher kann man wohl an autotoxische Vorgänge, andererseits auch an vasomotorische Störungen denken.

Nach Uskoff³⁰⁶) betreffen die Veränderungen das ganze Gefäßsystem

„disseminiert“, am beständigsten das des Zahnfleisches, wo die Blutungen Folge der Stase in den Gefäßen der Papillen, die Stase aber die Folge von Schwellung des Endothels und Anhäufung von Leukocyten an diesen Stellen sein soll. Im Anschluß daran tritt Nekrose der Papillen ein. Eine gleiche Veränderung beobachtet man am Periost der Rippen, wo sie zu einer rarefizierenden Ostitis führt. Es ist kaum anzunehmen, daß es sich hier um primäre Gefäßveränderungen handelt, wahrscheinlicher, daß den Blutungen, die durch Diapedese entstehen, Stasen in den kleinen Gefäßen vorausgehen.

Zu den skorbutischen Erkrankungen gehört nach dem fast übereinstimmenden Urteil der Autoren auch die eigentümliche Möller-Barlowsche Krankheit der Säuglinge, die irrtümlich mit der Rhachitis in Verbindung gebracht worden ist, mit der sie gelegentlich kombiniert vorkommt. Diese Erkrankung, die als Folge einer künstlichen Säuglingsernährung (auch mit zu stark sterilisierter Kuhmilch) aufzutreten pflegt, ist durch das Auftreten von multiplen Blutergüssen am Periost und in den Markräumen der in ihrer Ernährung geschädigten Knochen charakterisiert; nicht ganz selten werden Blutungen des Zahnfleisches und der Mundschleimhaut, retrobulbäre Blutergüsse und Blutungen der Magen- und Darmschleimhaut, seltener Hautblutungen beobachtet (E. Fraenkel³⁰⁷). Erkrankungen der Knochen und Gelenke, subperiostale Blutungen, Lockerung der Rippenknorpel kommen auch beim Skorbut der Erwachsenen vor (W. Koch²⁸⁰, S. 12, Looser³⁰⁸).

Zu den kachektischen Blutungen bei allgemein herabgesetzter Ernährung sind z. T. auch die bei schlecht genährten senilen Individuen, (andererseits bei kleinen Kindern (Epstein^{298a})) vorkommenden Blutergüsse in der atrophischen Haut und dem subkutanen Gewebe zu rechnen, die teils kleine verstreute punktförmige Flecke, teils mehr verwaschene dunkelblaurote Ecchymosen z. B. an der Streckseite der Vorderarme bilden (Purpura senilis).

Den skorbutischen Erkrankungen der Haustiere (Schweine, Pferde) scheinen die gleichen Ursachen zugrunde zu liegen (F. Wolf^{305a}, Lang^{306b}).

Die Purpura (Blutfleckenkrankheit s. str.).

Einer der ersten Versuche der Abgrenzung eines besonders durch die Neigung zu Blutergüssen ausgezeichneten Krankheitsbildes vom Skorbut ist 1735 durch P. G. Werlhof³⁰⁰ gemacht worden, der für solche bei anscheinend gesunden Individuen auftretenden Fälle von multiplen Haut- und Schleimhautblutungen bei gleichzeitigen Blutergüssen aus Nase, Magen und Darm, Harnwegen, Uterus den Namen morbus maculosus haemorrhagicus anwandte*). Dieselbe Krankheit hatte schon früher Joh. Zeller³⁰¹ in Tübingen beschrieben. Die Flecke (Maculae nigrae s. purpureae) sind nach Werlhof ganz gleich denen, die bei den Pocken, aber auch bei anderen „akuten Fiebern“ auftreten. Die Disposition zu den Hämorrhagien scheine durch die Dissolution der Blutmasse veranlaßt zu werden, die sich mit demselben fauligen Geruch (des Mundes) wie beim Skorbut verbindet. Die Erkrankung beginnt, wie in einem von Werlhof selbst beobachteten Falle bei einem kräftigen jungen Mädchen, bei dem sie zur Zeit der Menstruation auftrat,

*) Die Darstellung von Litten²⁸⁷ ist nicht zutreffend, Werlhof hat den Namen „Purpura“ selbst hierfür nicht gebraucht, er verstand darunter Miliaria (alba u. rubra) a. a. O. S. 281, ebenso van Swieten; in Frankreich wurde aber auch das Petechialfieber Purpura genannt.

ohne erkennbare Ursache, bei anscheinend guter Gesundheit mit einer heftigen Blutung aus der Nase, Blutbrechen, während gleichzeitig teils schwarze, teils violette oder purpurne Flecke auf der Haut des Gesichtes und der Extremitäten erschienen.

Spätere Autoren, Sauvages und die englischen Dermatologen, besonders Willan und nach ihm Bateman³⁰²), haben die Krankheitsfamilie Purpura aufgestellt, zu der Bateman fünf Arten rechnete, die zum Teil auch jetzt noch als solche beibehalten worden sind: 1. Purpura simplex; 2. P. haemorrhagica (auch als Morbus maculosus Werlhofii, Blutfleckenkrankheit, Land-skorbut, Peliosis, nach Swediaur, bezeichnet); 3. P. urticans; 4. P. senilis; 5. P. contagiosa (z. B. bei typhösen Fiebern). Zu diesen hat Hensch als besondere Formen noch die P. fulminans und die P. abdominalis hinzugefügt, während Schönlein die mit Gelenkschmerzen verbundenen Fälle als Peliosis rheumatica bezeichnete.

Nach Ausscheidung der skorbutischen (kachektischen) Purpura und der später zu besprechenden symptomatischen Hämorrhagien bleiben im wesentlichen die als **Purpura simplex** und **haemorrhagica** (Blutfleckenkrankheit, Morbus maculosus Werlhofii) bezeichneten Erkrankungen übrig.

Bei sonst scheinbar gesunden Kindern und Erwachsenen können die Haut-hämorrhagien auftreten und in kurzer Zeit sich über den Körper verbreiten, so daß Extremitäten und Rumpf durch gleichmäßige dunkelblaurote Flecke eingenommen werden. Die Erkrankung kann in sehr kurzer Zeit zum Tode führen und dabei im wesentlichen fieberlos, oder nur mit leichten Temperaturerhöhungen unter zunehmender Entkräftung verlaufen (foudroyante Purpura, P. fulminans Hensch³⁰⁹). Die Sektion ergibt häufig verbreitete Blutungen in den inneren Organen, sehr zahlreiche kleinfleckige und zu größeren Herden zusammenfließende Blutungen im Gehirn, dichtgedrängte Blutflecke am Epikard, an den Pleuren; zuweilen ist die Schleimhaut des Nierenbeckens und der Harnblase fleckig gerötet oder gleichmäßig blutig infiltriert, die Magenschleimhaut mit Blutflecken (nicht Erosionen) bedeckt, ohne daß sich eine erkennbare Ursache oder eine charakteristische Organerkrankung nachweisen läßt. Dohrn³¹⁰) berichtet über einen merkwürdigen Fall von intra-uteriner Übertragung der Purpura simplex (massenhafte kleine Blutextravasate der Haut ohne Schleimhauterkrankung) von der Mutter auf das Kind. Andere Fälle von angeblich ähnlicher Bedeutung dürften auf andere Ursachen (Stauung oder Erstickung bei der Geburt) zurückzuführen sein (v. Lingen²⁶²). In einer Reihe von Fällen schließt sich die Purpura an vorhergegangene Infektionskrankheiten, z. B. Scharlach an (H. Riesel³¹¹) u. a.), ohne daß sich ein infektiöser Zustand nachweisen läßt. Diese Erkrankungen haben also noch nichts von ihrem alten rätselhaften Charakter verloren; man könnte wohl versucht sein, an eine Gefäßnervenerkrankung oder eine eigentümliche Veränderung der Wand der kleinsten Gefäße unter deren Einfluß zu denken, die schon Bateman vermutungsweise als „Verlust des Tonus“ bezeichnete.

In einer Reihe von Fällen ist das Auftreten der Purpura-flecke mit Erscheinungen von Seiten des Verdauungskanal, heftigen Schmerzen im Abdomen, Durchfällen und Erbrechen begleitet, andererseits aber auch durch heftige und anhaltende Blutergüsse aus Nase, Mund, Genitalien eingeleitet (Purpura abdominalis Hensch³⁰⁹). Auch diese Fälle können unter hohem Fieberverlauf schnell zum Tode führen und machen durchaus den Eindruck schwerer infektiöser Zustände.

Die Sektion ergibt außer den nach außen hervortretenden Blutungen solche in der Gehirnschubstanz und den Hirnhäuten, am Herzen, in manchen Fällen hämorrhagische Infiltrate am Dünn- und Dickdarm mit croupösen Auflagerungen und Fetzen (Nekrose) der Schleimhaut, wie bei schwerer Dysenterie, Blutungen im Nierenbecken, dabei eine kleine Milz, fettreiche Leber — so in einem von Virchow³¹²⁾ geschilderten Falle; andere sind außer von Henoch von E. Wagner^{313a)}, Rosenblath³¹⁴⁾, Döbeli³¹⁵⁾ (daselbst genaue Literaturangaben) und anderen beobachtet.

Einen dem Virchowschen sehr ähnlichen Fall hatte der Verf. vor kurzem zu untersuchen Gelegenheit. Die Erkrankung begann mit heftigem unstillbarem Nasenbluten bei einem sonst gesunden Manne von etwa 20 Jahren, Blutungen an Zahnfleisch und Lippen, Pharyngitis mit Blutungen und Auflagerungen, Hauthämmorrhagien. Die Sektion ergab im unteren Teil des Dünndarms ausgedehnte Nekrose der Schleimhaut mit Auflagerungen, hämorrhagischer Infiltration der Darmwand, keine leukämische Blutveränderung; die Krankheitsdauer betrug 10 Tage.

Es kann fraglich sein, ob die schweren Darmerscheinungen die Folge von Blutungen in der Darmwand, als Teilerscheinung einer allgemeinen Gefäß-erkrankung, oder ob sie das Primäre, und die Blutungen das Sekundäre sind. Diese könnten durch Resorption infektiöser oder gelöster toxischer Substanzen hervorgebracht sein. Für die letztere Auffassung spricht vieles, unter anderen Gründen das besonders bei Kindern in einer Reihe von solchen Fällen beobachtete Vorkommen von Darminvaginationen mit Ausgang in Nekrose und Ulzeration mit Auflagerungen (Fall Döbeli).

Man darf wohl der Ansicht von Döbeli beistimmen, daß „sämtliche Erkrankungen des Verdauungskanaals, welche eine Schädigung der Darmschleimhaut bewirken und dadurch die Resorption von Bakterien oder Toxinen ermöglichen, bei dazu disponierten Individuen den bisher unter dem Namen Purpura abdominalis bekannten Symptomenkomplex hervorrufen können“ (a. a. O. S. 293).

Sehr wesentlich ist hier wie bei anderen hämorrhagischen Diathesen die individuelle (nervöse?) Disposition, die vielleicht mehr als bei vielen anderen Krankheitserscheinungen, eine große Rolle spielt.

Auch eine von Zimmermann³¹⁶⁾ mitgeteilte Beobachtung von chronischem Verlauf bei einer 40jähr. Frau mit ausgedehnter nekrotisierender Enteritis, multiplen Hautblutungen, Gelenkschmerzen ist hierher zu rechnen; als Ursache der Nekrose fanden sich Veränderungen der kleinen Arterien, ähnlich wie bei Periarteriitis.

Auf Grund der Beziehungen der Leber zur Gerinnbarkeit des Blutes (s. unten) hat man auch dieses Organ mit der Entstehung der Blutungen in Verbindung gebracht, neuerdings auch die Nebennieren. Die in vielen Fällen mit dem Auftreten der Blutungen sich einstellenden Gelenkschmerzen haben vielfach zu Verwechslungen mit Gelenkrheumatismus Anlaß gegeben. In dieser Hinsicht sei bemerkt, daß die Gelenkaffektionen bei hämorrhagischer Diathese eine sehr verschiedene Bedeutung haben können; es kann sich einerseits um entzündliche Affektionen handeln, wie sie bei der sogenannten kryptogenetischen Septicaemie (d. h. bei ulzeröser Endocarditis) metastatisch auftreten und ebenfalls von Purpuraflecken begleitet sein können (s. u.), oder um schmerzhaft Affektionen, die allem Anschein nach durch Blutaustritte in den Synovialhäuten verursacht werden. Nach längerem Bestehen findet man diese infolge der oft wiederholten Blutungen rostbraun pigmentiert, so in einem Falle von Splenomegalie mit sehr reichlichen Blutaustritten in den unteren Extremitäten (W. Risel³¹⁷⁾), noch viel intensiver in einem Fall, in dem sich multiple, z. T. sehr ausgebreitete Hauthämmorrhagien an eine Lepra maculosa anschlossen, wobei die heftigen Gelenkschmerzen im Vordergrund gestanden hatten. Bei der Sektion fanden sich indes keine Zeichen der erwarteten Gelenkentzündung, sondern lediglich die er-

wähnte Pigmentierung mit etwas vermehrter Synovialflüssigkeit, und eine kleine frische Blutung in der Synovialmembran, außerdem allgemeine Hämochromatose. (Eigene Beobachtung.)

Scheby-Buch^{317a}) kam auf Grund zahlreicher Fälle zu dem Ergebnis, daß die Gelenkaffektion weder für die Peliosis rheumatica, noch für Skorbut charakteristisch sei, sondern auch bei ausgesprochenen Fällen von Purpura haemorrhagica und Übergangsformen vorkomme.

Seitdem man sich gewöhnt hat, auch den akuten Gelenkrheumatismus nicht als eine spezifische „rheumatische“ Krankheit, sondern als Teilerscheinung einer allgemeinen Infektion zu betrachten, die durch verschiedene Erreger hervorgerufen werden kann, hat es keinen Sinn, in allen diesen Fällen von einer besonderen Purpura rheumatica zu reden.

Indes scheint es, daß durch gewisse klimatische, thermische Schädigungen, z. B. anhaltendes Arbeiten im Wasser, gleichzeitig mit sog. rheumatischen Schmerzen eine Neigung zu Blutergüssen in Haut und Muskeln auftritt.

Es gibt Fälle, in welchen allerdings ohne bekannte Ursache die gesamte Muskulatur der unteren Extremitäten mit Blutextravasaten vollständig durchsetzt ist, die sich besonders im intermuskulären Gewebe und von hier aus im Unterhautgewebe verbreiten; der Tod erfolgt unter den Erscheinungen schwerer Anämie ohne sonstige Organerkrankungen außer Sklerose mit Verkalkung der Beinarterien; in einem neueren Fall bestand allgemeine Hämochromatose und Cirrhose. (Eigene Beobachtungen.)

Was die Entstehungsweise der Blutungen bei Morbus maculosus (und Skorbut) betrifft, so sind auch hier die Meinungen geteilt, ob es sich um Blutungen durch Zerreißung (rhexis), oder durch Diapedese handelt. Die anatomischen Befunde sind weder eindeutig noch hinreichend genau beschrieben. Tatsächlich ist auch die Entscheidung an Schnittpräparaten besonders der Haut keineswegs leicht. Auch die angeschuldigten Gefäßwandveränderungen sind zweifelhaft, so z. B. die Verdickungen von Gefäßen, bei denen man nicht einmal sicher entscheiden kann, ob eine Vene oder eine Arterie vorliegt. (S. z. B. Kogerer²⁷⁹), Fig. 1, 4.) Auch der Nachweis von Thromben, die Kogerer in allen darauf untersuchten Fällen (verschiedener Herkunft) meist in Venen, aber auch in kleinen Arterien fand, dürfte keineswegs immer sicher sein (was K. übrigens selbst zugibt). Regelmäßig sollen sich bei Morbus mac., Purpura, Skorbut, Veränderungen der Blutgefäße der Cutis und des subkutanen Bindegewebes, ausgebreitete Endarteriitis, hyaline und fettige Degeneration, Endothelwucherung gefunden haben, als deren Folge die Thrombosierungen betrachtet wurden (Riehl, nach Kogerer). Kogerer nimmt als Quelle der Blutung im allgemeinen Zerreißung an, wenn er auch Diapedese nicht ausschließen möchte. Andere, z. B. Unna, sprachen sich für letztere aus, was ja auch tatsächlich bei weitem das wahrscheinlichste ist, ganz besonders wenn es sich um thrombotische Verschlüsse der kleinen Gefäße handelt. Sack^{315a}) ist dagegen wieder zur Annahme der Zerreißung zurückgekehrt, die er auch bei einem Fall von Purpura bei einer alten Phthisica an einer kleinen varikösen Hautvene beschreibt und abbildet; bei Purpura haemorrh. fand sich eine Lockerung und Ablösung des Endothels (wie sie bekanntlich fast stets an Leichenorganen vorkommt); in einem Fall von Blutungen bei Diphtherie, wie hier gleich erwähnt werden mag, eine Art Aneurysma dissecans, doch soll es sich um eine Vene mit abgelöstem verändertem Endothel(?) handeln. Die von S. erwähnte vollständige Zertrümmerung von Bindegewebs- und elastischen Fasern durch die ausgetretenen roten Blutkörperchen ist ganz unverständlich und nach unseren Erfahrungen bei einfachen Blutungen nie nachweisbar. Auch die von Stroganow früher beschriebenen merkwürdigen Gefäßbläsionen in einem angeblichen Fall von Morbus maculosus (während der Geburt aufgetretene Blutungen), besonders der Intima d. Aorta und anderer Arterien sind histologisch ganz unklar.

Unna schloß sich auf Grund der Befunde von Sack und eigener Untersuchungen, besonders mit Hilfe von Flachschnitten, der Ansicht an, daß die Blutungen durch Zerreißungen von Gefäßen zustande kommen, wenn auch eine recht verständliche Ursache dafür nicht auffindbar ist. Jedenfalls bedarf diese Frage noch weiterer Untersuchungen (s. auch oben unter Stauung).

B. Die symptomatischen Purpuraformen.

a) Hämorrhagische Diathese bei Vergiftungen.

Eine ganze Reihe von Giften sehr verschiedener Art ist durch Erzeugung von Blutungen ausgezeichnet. Hier sind diejenigen auszuschalten, bei denen die Blutergüsse lediglich die Folge der lokalen nekrotisierenden und entzündlichen Veränderungen oder auch der direkt koagulierenden Wirkung auf das Blut sind, wie bei den Vergiftungen durch anorganische und organische Säuren, ganz besonders der Schwefel- und Salzsäure, aber auch bei anderen ätzenden Giften, Sublimat, Phenol, Lysol, der Natronlauge und sogar dem Arsen in konzentrierter Form (Schall³²⁸).

An dieser Stelle kommen nur solche Blutungen in Betracht, die durch Einwirkung von Giftstoffen auf die kleinen Gefäße, vielleicht auf das Blut, nach der Resorption oder auch durch lokale Schädigung der Gefäßwand am Ort der Applikation, jedoch ohne ätzende Wirkung, also lediglich durch Steigerung der Durchlässigkeit mit oder ohne eigentliche Kontinuitätstrennung entstehen.

Zu den **anorganischen Giften**, die durch eine große Neigung zur Hervorbringung von Blutungen der inneren Organe (der serösen Häute, des Perikard, der Pleuren, des Peritoneum, des Endokard, der Schleimhäute, des intramuskulären und subserösen Bindegewebes, der Lungen usw.) ausgezeichnet sind, gehört in erster Linie der Phosphor. Da hierbei gleichzeitig fettige Entartungen der parenchymatösen Organe sehr verbreitet sind, so wurden die Blutungen auf ähnliche Veränderungen an den kleinen Gefäßen bezogen, doch fehlt es an ausreichenden Beweisen dafür. Sehr viel wichtiger ist dagegen das durch Corin und Ansiaux³³⁰), Jacoby³³¹), Doyen³⁴⁰), Loeb^{331a}) festgestellte, durch Morawitz²⁹⁵), Nolf u. a. bestätigte Fehlen des Fibrinogens mit gleichzeitiger Verminderung des Thrombogens im Blute bei subakuter Phosphorvergiftung, das jedenfalls auf die Schädigung der Leberfunktion, vielleicht auf Bildung einer fibrinolytischen Substanz zurückzuführen ist (Jacoby). Auch hier geht mangelhafte Gerinnung mit gesteigerter Durchlässigkeit (Diapedese und Diärese) einher. Die Autoren betrachten daher die Alteration der Gefäße als die eigentliche Ursache der Blutung.

Eine Gruppe dieser Gifte wird durch W. Heubner neuerdings direkt als Kapillargifte bezeichnet, da ihre Wirkung auf der Erzeugung einer kapillaren Hyperämie durch Erschlaffung der Wand, Dehnung und gesteigerter Durchlässigkeit der Kapillaren beruht, ohne dabei in die Funktion des arteriellen Systems einzugreifen. Diese Auffassung hängt mit der oben erörterten Lehre von der Kontraktilität der Kapillaren zusammen; gleichviel ob diese durch besondere kontraktile Elemente bedingt, oder vielleicht nur als allgemeine Eigenschaft der Gefäßwandzellen zu betrachten ist; jedenfalls tritt nach Heubner unter dem Einfluß des Giftes sehr schnell eine enorme Erweiterung und starke Füllung der Venen und Kapillaren großer Gefäßgebiete, besonders der Magen- und Darmschleimhaut, aber auch der übrigen Unterleibsorgane unter starkem Sinken des Blutdruckes ein. Zu der starken Füllung der Venen und Kapillaren gesellen sich sehr reichliche Blutaustritte in den Schleimhäuten und in das Darmlumen hinein, aber auch im Parenchym der Leber, wo sich nach H. ohne Schwierigkeit mikroskopisch Rupturen(? M.) der Kapillaren und kapillaren Venen nachweisen lassen. Als Typus dieser Gifte studierte H. das

Goldchloridnatrium, das schon in sehr geringer Menge den Tod unter diesen Erscheinungen zur Folge hat; ähnlich wirken Natriumplatinchlorid und andere Metallsalze.

Die Blutungen erklärt H. dadurch, daß die erschlafften Kapillarwände der dehnenden Gewalt des Blutdruckes bis zur Zerreißung schutzlos preisgegeben sind. Es ist indes wohl wahrscheinlich, daß der Blutaustritt z. T. auch auf Diapedese beruht. Der Nachweis einer derartigen primären toxischen Einwirkung auf die Kapillargefäße (ohne Beteiligung der Vasomotoren) würde von großer Bedeutung für die Erklärung vieler analoger Erscheinungen sein.

Organische Gifte. Zu diesen „Kapillargiften“ sind auch viele organische Gifte zu rechnen, die eine so auffallende Fähigkeit zur Erzeugung von Blutungen aus den kleinen Gefäßen besitzen, daß man sie direkt als „Hämorrhagine“ bezeichnet. Worin die Veränderung der Gefäßwand besteht, ist auch hier nicht sicher nachweisbar; neben einer Schädigung der endothelialen Elemente kann wohl eine Wirkung auf die Gefäßnerven in Frage kommen, die eine vollständige Erschlaffung und Dehnung der Wand der kleinsten Gefäße zur Folge hat.

Zu den Giften, die eine erhebliche hämorrhagische Diathese mit Purpura, Nasenblutungen, Blutungen des Gaumens, des Zahnfleisches und der serösen Häute hervorrufen, gehört auch das Benzol; (Santesson³³²), 4 durch Einatmung von Benzoldämpfen entstandene tödlich verlaufene Fälle, Lewin³³³) Selling³³⁴). Ähnliche Erscheinungen wurden auch experimentell bei Tieren erhalten (Santesson, Selling). Bei der durch Benzol hervorgerufenen Blutveränderung (Anämie) ist besonders die Zerstörung der Leukocyten von Wichtigkeit.

Ganz ähnlich wirkende Giftstoffe können durch verschiedene Bakterienarten produziert werden, die bei der Fäulnis auftreten. Ganz besonders interessant ist, daß Faust³³⁵) die gleichen Wirkungen, starke Hyperämie der Magen- und Darmschleimhaut (bei Hunden) mit zahlreichen Extravasaten und rein blutigen Entleerungen auch mit dem chemisch reinen, aus faulender Hefe hergestellten Sepsin (Bergmann und Schmiedeberg³³⁶, Bergmann³³⁷)) erhielt. Die Blutungen sind hier nicht die Folge von embolischen Verstopfungen, sondern allem Anschein nach von Schädigung der Kapillarwand durch die Giftwirkung (Schmiedeberg³³⁵)). Auch bei gewissen Fällen von Fleischvergiftung mit hämorrhagischer Gastroenteritis (Huber^{338a})) kommen vielleicht ähnliche Stoffe in Betracht.

Unter den tierischen Giften ist besonders das **Schlangengift** durch die Erzeugung von ausgedehnten Blutungen, besonders von schnell sich ausbreitenden blutig serösen Ödemen ausgezeichnet, die Kaufmann, Phisalix und Bertrand³³⁹) bei der Wirkung des Giftes der *Vipera aspis*, Birch-Hirschfeld³⁴⁰) in seinen Versuchen über das Kreuzottergift studierte. Doch ist diese Eigenschaft nicht allen Arten von Schlangengift eigen; nach früheren Untersuchungen von Weir-Mitchell und Reichert³⁴¹), neueren von Flexner und Noguchi³⁴²) setzt sich die Giftwirkung des Schlangengiftes aus mehreren nicht überall gleichmäßig verteilten Komponenten zusammen, unter denen das „Hämorrhagin“, der Hauptgiftstoff der Klapperschlange, die Blutungen veranlaßt, ähnlich wie das Gift der Kobra (*Naja tripudians*) nach Calmette³⁴³).

Auch das Gift der japanischen Habuschlange enthält als wesentlichen Bestandteil ein Hämorrhagin (neben Agglutinin und Neurotoxin), welches bei Injektionen heftige tiefgreifende Hämorrhagien, dann Nekrose zur Folge hat.

Bei intravenöser und subkutaner Anwendung entstehen Ecchymosen im Endokard, im Magen und Darm und in den Lungen (Ishisaka³⁴⁴). Das Häorrhagin wird durch Erhitzung auf 73° zerstört.

Die Angaben über die Entstehungsweise der Blutungen sind nicht ganz übereinstimmend; während Birch-Hirschfeld an der Froschzunge (teils nach Kreuzotterbiß, teils nach Einimpfung des Giftes) ausgedehnte Diapedese roter Blutkörperchen erhielt, die sich jedoch von der durch Stauung hervorgerufenen dem Grade nach unterschied, beschreibt Flexner ein Auseinanderweichen, eine Art Lösung der Gefäßwand, unter der Einwirkung des Klapperschlangengiftes (sowohl bei Kaltblütern, als am Mesenterium von Warmblütern), die er als Cytolyse der Endothelzellen betrachtet — also ebenfalls als eine Art Diärese.

Den Ankylostomen werden ebenfalls gerinnungshemmende — jedoch nicht hämolytische — Gifte zugeschrieben, welche ausgedehnte blutige Suffusionen der Schleimhaut des Darmes an den Bißstellen hervorrufen, ähnlich dem Hirudin bei den Blutegelbissen (s. Bd. I. 355 Paltauf, S. 48, 125).

Auch gewisse **Autointoxikationen** sind durch eine ausgesprochene hämorrhagische Diathese ausgezeichnet, dahin gehört in erster Linie die sog. akute Leberatrophie (Icterus gravis), deren Krankheitsbild durch diese Eigenschaft neben verbreiteten fettigen Entartungen eine große Ähnlichkeit mit der Phosphorvergiftung erhält.

Die hierbei auftretenden Blutungen sind jedenfalls nicht durch mangelhafte Gerinnung infolge des Übertrittes der Galle in das Blut veranlaßt, denn bei vielen Ikterischen ist die Gerinnungszeit normal (Morawitz und Bierich³⁴⁵). Auch die im Blute zirkulierenden Gallensäuren können keinen nennenswerten Einfluß auf die Gerinnung haben; wahrscheinlich sind es andere toxische Produkte, die bei Funktionsstörungen der Leber gerinnungshemmend wirken (bei Leberkranken fanden M. und B. die Gerinnungszeit auf 1 Stunde verlängert); die hämorrhagische Diathese setzt aber daneben auch das Vorhandensein von Gefäßschädigungen voraus wie bei Hämophilie (s. oben S. 311). Es sei hier darauf hingewiesen, daß die Leber sehr nahe Beziehungen zur Gerinnung des Blutes hat, da sie sowohl das Fibrinogen als das Thrombogen, andererseits aber auch ein Antithrombin liefern soll (Doyon³⁴⁶). Das Blut von Hunden nach Exstirpation der Leber enthielt fast kein Fibrinogen und wenig Thrombogen, dagegen reichlich Thrombozym (Nolf²⁹⁷); es verhielt sich ähnlich wie das von Hunden nach Phosphorvergiftung (Morawitz u. a.).

Die bei der urämischen Intoxikation zuweilen sehr verbreiteten, zur Nekrose mit Auflagerung führenden hämorrhagischen Schleimhauterkrankungen im Magen und Darmkanal sind hauptsächlich der Wirkung des durch die Schleimhaut ausgeschiedenen kohlensauren Ammoniak zuzuschreiben, das die kleinen Gefäße in ebenso hohem Maße schädigt wie bei direkter Einwirkung auf die Oberfläche der Schleimhäute (z. B. bei hämorrhagischer Cystitis).

b) Häorrhagische Diathese bei Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe.

Bei den **leukämischen Erkrankungen** sind Blutungen häufig und lange bekannt, sowohl solche der Schleimhäute (Nasenbluten, Darm- und Genitalblutungen, Blasenblutungen) als der serösen Häute (Virchow³¹⁸, Mosler^{319, 320}, E. Grawitz^{288a}) u. a.), teils spontan, teils nach Verletzungen.

Besonders zeichnet sich die akute (lymphatische) Leukämie durch das Vorkommen völlig skorbutähnlicher Mund- und Zahnfleischblutungen, Nasenbluten, Haut- und Schleimhauthämorrhagien aus (Ebstein^{320a}), Hansemann^{306a}), Hinterberger³²¹), Herz^{321a}), Askanazy^{321b}), myelogene L.), die nach Leube^{321c}) sogar schon vor der leukämischen Blutveränderung auftreten können. Die auch bei anderen Leukämieformen vorkommenden, z. B. im Gehirn in einzelnen Fällen sehr zahlreichen kleinen und größeren Extravasate scheinen sich hier stets an Verlegungen der kleinen Gefäße durch Anhäufung von Leukocyten, wirkliche Leukocythromben anzuschließen. Andererseits ist aber auch die Neigung zu Blutungen bei kleinen Verletzungen sehr groß.

In solchen vom Verf. beobachteten Fällen fand sich in der Mitte eines jeden hämorrhagischen Herdes im Gehirn ein leukämisches Knötchen; durch Zusammenfließen gingen daraus größere dunkelrote Herde hervor; auf diese Weise erreichen die leukämischen Hirnblutungen zuweilen eine bedeutende Größe. In einem — angeblich innerhalb einer Woche schnell tödlich verlaufenen Fall von akuter lymphatischer Leukämie bei einem jungen Mann fand sich ein über Hühnerei-großer Bluterguß, der bis an die Oberfläche der Großhirnhemisphäre reichte, außerdem sehr zahlreiche Hautblutungen, eine echte „Purpura leukaemica“. Manche Fälle von akuter Leukämie, die man ursprünglich zu der großzelligen lymphatischen Leukämie rechnete, erweisen sich bei genauer Untersuchung als sog. Myeloblastenleukämie. In einem neuen derartigen Falle von kaum 5wöchentlicher Dauer trat der Tod infolge einer schweren hämorrhagischen Infiltration mit Nekrose im Dickdarm ein; solche Fälle erinnern sehr an die sog. Purpura abdominalis (Marchand^{323c})).

Auch in der Netzhaut finden sich leukämische Blutungen sehr gewöhnlich; sie liefern im Verein mit den weißen, hauptsächlich aus varikös verdickten Nervenfasern und Leukocyten bestehenden Fleckchen das Bild der sogenannten Retinitis leukaemica (Pinkus³²²), Reincke³²³), Herrick³²⁴), Verderame³²⁵) u. a.)

Als Ursache der Blutungen aus dem Darmkanal und den Harnwegen erweisen sich hämorrhagisch-leukämische Infiltrate, die an der Darmschleimhaut sich in Anschluß an die Follikel entwickeln und zu tiefgreifenden Nekrosen und sekundärer Infektion führen können. Auch die Schleimhaut des Nierenbeckens wird in eine gleichmäßige dicke, mit Lymphocyten infiltrierte hämorrhagische Schicht umgewandelt.

Durch die gleiche Veränderung der Nasenschleimhaut, an der sich auch die Nebenhöhlen (Keilbeinhöhlen) beteiligen können, erklärt sich das oft unstillbare Nasenbluten (Menzel^{323a}), O. Meyer^{323b}), Marchand^{323c})), sowie die im weiteren Verlauf sich anschließende Nekrose des Gewebes mit putriden Infektion, die so häufig auch das leukämisch infiltrierte Zahnfleisch ergreift.

Von besonderer Wichtigkeit sind die oft sehr zahlreichen kleinen Blutaustritte in den Fällen von schwerer **progressiver** (perniziöser) **Anämie** Biermers, in scharfem Kontrast zu der äußerst verringerten Blutmenge und der dadurch bedingten äußersten Blässe. Blutungen der Retina und die daraus hervorgehenden weißen Flecke von degenerierten Nervenfasern sind fast regelmäßig vorhanden, sehr häufig Blutungen in der Marksubstanz des Gehirns, die in manchen Fällen (besonders im Balken und der Umgebung) dicht dunkelrot punktiert erscheint, während die graue Substanz frei von Blutungen ist. Blutungen der serösen Häute, des Perikards, der Pleuren fehlen ebenso wenig (Lazarus³²⁷) u. a.).

Die Blutungen der Gehirnssubstanz zeigen auch hier die Form der sog. „Ringblutungen“ (s. oben), deutliche Veränderungen der Gefäßwand sind nicht

erkennbar, dagegen findet sich oft im Lumen eine hyaline Inhaltsmasse. Auch diese Blutungen entstehen durch Diapedese.

Auch die Anaemia pseudoleukaemica der Kinder (v. Jaksch) ist in späteren Stadien durch Neigung zu Blutungen ausgezeichnet (Naegeli^{397a)})

- c) Die hämorrhagische Diathese bei Infektionskrankheiten und die „hämorrhagische Infektion“.

Eine große Anzahl von **Ansteckungskrankheiten** ist von Blutungen teils in Form blutiger Exantheme, teils von Blutungen in den inneren Organen begleitet.

Die hämorrhagische Diathese kann hier als besondere Folgeerscheinung der toxisch-infektiösen Ursache auftreten, die nicht immer in gleichem Maße ausgeprägt ist. Dabei können Eigentümlichkeiten der Infektionserreger, jedoch oft mit größerer Wahrscheinlichkeit individuelle Anlagen in Betracht kommen; für letztere spricht das gelegentliche Auftreten solcher hämorrhagischen Fälle mitten zwischen anderen derselben Epidemie. Ferner kann die Neigung zu Hämorrhagieen Folge einer Mischinfektion sein, ohne daß man dabei immer an eine besondere „hämorrhagische Infektion“ zu denken braucht.

Unter den akuten Exanthenen nehmen die hämorrhagischen Formen der Variola die erste Stelle ein. Abgesehen von den diagnostisch wichtigen prodromalen Exanthenen (hämorrhagisches Schenkeldreieck, Simon) vor der Eruption der Pusteln, können auch die Pockenpusteln in allen Stadien ihrer Entwicklung hämorrhagisch werden („Variola haemorrhagica pustulosa“ Curschmann³⁴⁷)).

E. Wagner³¹³) fand in solchen Fällen „schwarze“ hämorrhagische Pusteln, sowohl auf der Haut als den Schleimhäuten zwischen gelben eiterigen; in ersteren schon in frühem Stadium rote Blutkörperchen in den sonst mit seröser Flüssigkeit gefüllten Maschenräumen der Pusteln; das Blut tritt nach Wagner wahrscheinlich aus den hyperämischen Papillenspitzen aus, und zwar nicht durch Zerreißen der Gefäße, sondern durch Diapedese.

Bei den im eigentlichen Sinne hämorrhagischen Pocken (Purpura variolosa) kommt es gar nicht zur Ausbildung von Pusteln, sondern nur von konfluierenden hämorrhagischen Flecken oder flachen Knötchen. Durch die diffus hämorrhagische, geradezu blauschwarze Hautfärbung, die profusen Darm- und anderen Schleimhautblutungen, den schnell tödlichen, geradezu foudroyanten Verlauf bieten diese Fälle das Bild der schwersten „Blutdisso- lution“ im alten Sinne dar. Die Unterscheidung von schweren septischen Erkrankungen kann schwierig sein; in einem solchen von Litten³⁴⁹) beobachteten Falle, in dem eine sehr profuse Blutung aus den Harnwegen stattgefunden hatte, fand sich außer anderen Hämorrhagieen eine enorme blutige Infiltration beider Nierenbecken (a. a. O. S. 425).

Die Annahme einer besonderen „hämorrhagischen Mischinfektion“ läßt sich schwerlich begründen, am allerwenigsten aber eine Kombination mit Skorbut oder gar die Deutung solcher Fälle als besonders schwere Skorbutfälle, die nichts mit Pocken zu tun haben sollen (W. Koch). Immerhin ist zu bedenken, daß auch zu dem Bilde der gewöhnlichen pustulösen Variola immer Mischinfektion mit Eitererregern gehört; wie weit die Veränderungen durch das eigentliche Pockenvirus hervorgebracht werden, ist nicht sicher zu bestimmen. Andererseits weist eine sehr merkwürdige Beobachtung von Chevallier³⁵⁰) auf eine gewisse Beziehung der hämorrhagischen Beschaffen-

heit des Exanthems zum Nervensystem hin. Bei einem an multipler Sklerose leidenden Individuum bekam das Variolaexanthem nur auf der rechten Körperhälfte, die fast allein motorisch und sensibel gelähmt war, den hämorrhagischen Charakter (Schmidt³⁴⁸).

Bei Scarlatina und Morbilli kommen Fälle mit hämorrhagischem Exanthem nicht allzuselten vor, bei den letzteren solche mit verstreuten kleinen Petechien ohne besondere Bedeutung, und sehr bösartige, schnell tödliche, mit ausgedehnten Ecchymosen der Haut, Blutungen aus der Nase, dem Darm, den Nieren (Morbilli haemorrhagici maligni, Veit³⁵¹), Bendix³⁵²).

Besonders charakteristisch ist das Auftreten einer hämorrhagischen Roseola und kleiner Petechien beim Typhus exanthematicus (Petechialfieber). Auch hierbei gibt es ganz akute „foudroyante“ und länger dauernde hämorrhagische Formen (Curschmann³⁵³), erstere ganz nach der Art der Purpura variolosa.

Auch der Ileotyphus ist oft von einer hämorrhagischen Diathese begleitet, die sich in dem so häufig vorkommenden Nasenbluten im Anfang und besonders in der großen Neigung zu schweren Darmblutungen bei der Ablösung der nekrotischen Schärfe, seltener in dem Auftreten von Haut- und anderen Blutungen äußert (Curschmann³⁵⁵, Gerhardt³⁵⁴).

Die Gruppe der „septischen“ Infektionen durch Strepto- und Staphylokokken geht ebenfalls oft mit Blutungen in der Haut und den inneren Organen einher, besonders häufig ist das bei den ersteren der Fall, aber auch die Beispiele von Staphylokokkensepsis mit verbreiteten Hauthämmorrhagieen sind keineswegs selten (s. E. Fraenkel³⁵⁹), Abbildung eines ungewöhnlich hochgradigen Beispiels dieser Art bei Podwyssotzky-Chantemesse³⁵⁶; sehr charakteristische Fälle von Streptokokkenpurpura bildet Lenhartz ab³⁵⁷).

Die Hautblutungen treten in Form mehr oder weniger verwaschener rundlicher linsengroßer und zu sehr viel größeren dunkelblauroten Flecken konfluierender Hämmorrhagieen, zuerst häufig an den Enden der Extremitäten, dann aber weiter verbreitet auch am Rumpfe auf. Die einzelnen Flecke lassen bei genauer Betrachtung nicht selten im Zentrum ein besonders dunkles etwas hervorragendes Knötchen, oft aber auch einen gelblichen Punkt, der sich als miliäres Abszeßchen erweist, erkennen. Bereits daraus ist die Entstehungsweise der Hämmorrhagien klar ersichtlich, es handelt sich um Bakterienembolien kleiner Hautgefäße mit Bildung kleiner Thromben, die teils mechanisch, teils durch Schädigung der Gefäßwand die Blutungen veranlassen, ganz analog den in diesen Fällen so häufigen Abszeßchen der Nieren, der Darmschleimhaut und anderer Organe. Den Ausgang der Embolien bilden fast ausnahmslos die mit Bakterienmassen dicht durchsetzten thrombotischen Auflagerungen der Herzklappen bei ulzeröser Endocarditis. Die Klappen-erkrankung kann dabei zuweilen sehr geringfügig sein, so daß es zweifelhaft sein kann, ob ihr die Hauptrolle bei der Entstehung der schweren septischen Hauthämmorrhagien zuzuschreiben ist, wie in dem eigentümlichen Falle von Litten (a. a. O. S. 424. Taf. 4), wo in den Hautgefäßen weder Embolie noch Bakterien nachgewiesen werden konnten; dagegen fanden sich Mikrokokken an den Herzklappen und in den Nierenglomeruli. Seitdem man weiß, daß bei derartigen septischen Zuständen im Blute große Mengen von Bakterien zirkulieren können, ist die Erscheinung weniger auffällig.

Was die Häufigkeit der Hautblutungen bei septischen Erkrankungen anlangt, so fand Litten solche in seinen 35 Fällen nicht weniger als 21 mal

außer anderen Exanthemformen; Blutungen in der Retina fanden sich sogar in 28 Fällen. Bei etwas längerem Bestande entwickeln sich in den Hämorrhagien septische Pusteln oder auch tiefergreifende Abszesse.

Seltener kommt eine Purpura haemorrhagica bei Pneumokokkensepsis vor (Claisse³⁵⁸), Lenhartz). Von E. Fraenkel³⁵⁹) wurden solche Hautblutungen auch bei Infektion mit Friedländers Kapselbazillen und bei Bac. pyocyaneus beobachtet.

Abgesehen von den zirkumskripten Hämorrhagien verläuft die Streptokokkeninfektion nicht selten mit schweren diffusen hämorrhagischen Infiltrationen mit gleichzeitiger Hämolyse, so daß das Bild einer „hämorrhagischen Septicämie“ hier in der stärksten Ausbildung erscheint. Noch vor kurzem beobachteten wir einen solchen Fall schwerster Streptokokkeninfektion ohne eigentliche Eiterung an der Hand und dem Arm mit Bildung blutiger Blasen und schwerster hämorrhagischer Infiltration der gesamten Muskulatur des Unter- und Oberarms. In einem Fall von fleckigem hämorrhagischem Exanthem bei puerperaler Septicämie konnten wir in der Mitte der verwaschenen Hauthämorrhagien kleine Gefäße nachweisen, deren Lumen mit Leukocyten gefüllt und deren Wand durch entzündliche Infiltration in Auflösung begriffen war.

Hanot und Luzet³⁶⁰) berichten über einen Fall von Streptokokkenmeningitis bei einer Schwangeren mit Purpuraflecken, die später Pusteln bildeten, besonders an den unteren Extremitäten. Das intrauterin abgestorbene Kind hatte zahlreiche Ecchymosen am Herzen und den Pleuren, die die Verf. als Übertragung von Purpura von Mutter auf Kind betrachteten, wie in einigen analogen Fällen, doch waren dies wohl nur die gewöhnlichen Petechien der asphyktischen Neugeborenen.

Die Milzbrandkrankung ist beim Menschen und bei Tieren (Rindern, Schafen) durch eine ausgesprochene Neigung zu oft sehr ausgedehnten seröshämorrhagischen Infiltraten namentlich der Lymphdrüsen (Bronchial- und Peritrachealdrüsen), des Magen- und Darmkanals (E. Wagner^{360a}) u. a.), aber auch der Lungen mit blutigen Ergüssen in den Pleurahöhlen (Inhalationsmilzbrand Hadernkrankheit, wool-sorters disease, Eppinger³⁶¹) Paltauf³⁶²) ausgezeichnet. Besonders eigentümlich sind die in einer Reihe von Fällen auftretenden sehr ausgedehnten hämorrhagischen Infiltrate der weichen Häute des Gehirns aber auch Blutungen in der Gehirnsubstanz besonders im Anschluß an Infektionen der Gesichtshaut (Fälle von E. Wagner, Curschmann³⁶³), Paltauf³⁶²), E. Fraenkel³⁶⁴), Ziemke³⁶⁵), W. Risel³⁶⁶), Teacher³⁶⁷) u. a.).

In einem neuerdings vom Verf. beobachteten Falle dieser Art waren beide Großhirnhemisphären von einem fast gleichmäßigen dunkelroten Mantel, der blutig infiltrierten Pia mater, umgeben, die die Windungen vollständig verdeckte. Die Infektion war hier von einer Pustula maligna im Gesicht ausgegangen. Bemerkenswert ist, daß in diesen Fällen die Bazillen sich fast ausschließlich in den Lymphräumen und dem Extravasat verbreiten, im zirkulierenden Blute aber fast vollständig fehlen; die Blutungen lassen sich also kaum anders als durch die auf die Gefäße von der Umgebung aus einwirkenden toxischen Schädlichkeiten erklären und kommen nicht durch Gefäßrupturen, sondern durch Diapedese zustande; entzündliche Infiltrate treten dabei ebenfalls auf (s. die eingehende Schilderung von Risel).

Auch der Pestbazillus ist durch Produktion hämorrhagischer Infiltrate in den geschwollenen Lymphdrüsen und ihrer Umgebung, Blutungen an den Schleimhäuten und den serösen Häuten und ganz besonders in den Lungen (hämorrhagische Pneumonie) ausgezeichnet. Hier kommen infarktartige Blutungen besonders im Anschluß an Verstopfungen kleiner Gefäße durch Bazillenhäufen zustande (Albrecht und Ghon³⁶⁸), Dürck³⁶⁹), Marchand und

Hamdi³⁷⁰⁾, ³⁷¹⁾), indessen müssen auch hier die Blutungen in der Hauptsache den Toxinen der Pestbazillen zugeschrieben werden.

Fast pathognomonisch ist das Auftreten von Blutungen beim Gelbfieber, wo die blutigen Entleerungen aus der Nase, dem Magen- und Darmkanal im 2. Stadium der Krankheit in schweren Fällen einen sehr hohen Grad erreichen (daher „vomito negro“), während Blutungen in der Haut nicht die Regel sind. Nach den Mitteilungen von Otto und Neumann³⁷²⁾ finden sich in der Schleimhaut des Magens bei reichlich ergossenem Blut im Inhalt verwaschene blutigrote Flecke, aus denen das Blut an die Oberfläche zu treten scheint. Marchoux und Simond³⁷³⁾ bilden die mit Blut prall gefüllten Kapillaren der Magenschleimhaut ab, aus denen das Blut in das Gewebe und durch das auseinandergedrängte Epithel an die Oberfläche tritt; ähnliche kleine Extravasatflecke finden sich in der geröteten Darmschleimhaut. Griesinger³⁷⁵⁾ erwähnt tiefergreifende hämorrhagische Erosionen, auch Scheube³⁷⁴⁾; doch sind diese keineswegs die Regel. Auch Blutungen aus Zunge und Zahnfleisch (O. und N.), der Lippen (M. und S.) kommen vor, nach den letztgenannten auch punktförmige Blutungen im Gehirn, während Blutungen aus den Harnwegen weit seltener sind.

Unter den chronischen Infektionskrankheiten ist die Syphilis in einigen, immerhin seltenen Fällen bei Erwachsenen durch das Auftreten hämorrhagischer Exantheme ausgezeichnet (Bälz^{378a)}, Horowitz^{368c)}, Voerner^{378e)}); häufiger ist die Syphilis der Neugeborenen von einer hämorrhagischen Diathese begleitet, die aber weniger in Hautblutungen, als in solchen innerer Organe, Nasenbluten, Darmblutungen, blutigen Infiltraten der Lungen zum Ausdruck kommt (Syphilis haemorrhagica neonatorum, Neumann³⁷⁸⁾, Behrend^{378b)}, Epstein^{208a)}, Mraček^{378d)}).

Auch im Anschluß an Lepra kann sich eine hämorrhagische Diathese mit ausgedehnten Blutungen entwickeln (s. oben S. 317).

Die Existenz einer spezifischen „**hämorrhagischen Infektion**“ beim Menschen muß mindestens als zweifelhaft bezeichnet werden, so oft eine solche auch behauptet worden ist. Es handelt sich dabei meist um Fälle von Purpura haemorrhagica, bei denen aus Leichenorganen verschiedene Bakterienformen durch Kultur erhalten wurden, die auch für Tiere mehr oder weniger infektiös waren (s. Klebs^{290a)} S. 213).

Tizzoni und Giovanini³⁷⁶⁾ gewannen aus der Leber und dem Blute eines Kindes, welches (mit einem Geschwisterkind) im Anschluß an Impetigo contagiosa an einer fieberhaften Purpura erkrankt und gestorben war, feine Bazillen (außer Staphylokokken in den Hautaffektionen), die bei Tieren verbreitete Hämorrhagien, bei Hunden auch blutige Darmentleerungen hervorriefen.

Launois und Courmont³⁷⁷⁾ fanden in den geschwellenen, nicht eiterigen Lymphdrüsen bei einem herabgekommenen jungen Mann, der unter gastrischen Symptomen und zeitweiligen Gelenkschmerzen Haut- und Zahnfleischblutungen dargeboten hatte, Streptococcus pyogenes, den sie als Ursache der ganzen Erkrankung betrachteten. Die Annahme einer sekundären Infektion mit Streptokokken vielleicht von der Mundhöhle aus bei dem schon vorher an Purpura haemorrhagica erkrankten Individuum liegt jedoch bedeutend näher.

Überdies ist daran zu erinnern, daß Streptococcus pyogenes ein sehr häufig durch Kultur nachweisbarer Befund im Leichenblut ohne vorausgegangene Infektionskrankheit ist (Simmonds³⁸⁸⁾).

Wenn Klob³⁷⁹⁾ in verhältnismäßig großen, im Leben entnommenen Blutmengen von zwei an foudroyanter Purpura erkrankten Individuen durch Kultur

keine Bakterien nachweisen konnte und mit den aus den Leichenorganen gewonnenen Kulturen bei Tieren (Kaninchen und Hunden) Erkrankungen, z. T. auch mit Hämorrhagien unter der Haut in der Umgebung von Gefäßen erhielt, so ist damit keineswegs die ätiologische Bedeutung dieser Bakterien für die Erkrankung beim Menschen erwiesen, besonders wenn man berücksichtigt, daß zu den Tierversuchen z. T. Mengen von mehr als 1 ccm verwendet wurden.

Zur Klärung dient besonders der von Rosenblath³¹⁴⁾ in einem Fall von tödlicher Blutfleckenkrankheit mit verbreiteter Schleimhautnekrose im Darm festgestellte Befund von sehr reichlicher Bakterieninvasion in den Gefäßen der Leber und Milz innerhalb sehr zahlreicher kleiner Nekroseherde. Die Bakterien erwiesen sich zwar als pathogen für Tiere, doch schließt der Verf. mit Recht, daß es sich allem Anschein nach um eine sekundäre Invasion vom Darm aus handelt, die wahrscheinlich erst in den letzten Lebenstagen eingetreten war. Das im Leben entnommene Blut hatte sich als steril erwiesen bis auf eine einzige Kolonie, die den später gefundenen entsprach. Auffallend waren hier starke hyaline Veränderungen der kleinen Arterien in den Nekroseherden, die ähnlich auch von Babes³⁵⁹⁾ erwähnt werden. Allem Anschein nach sind auch die früheren und neueren Bakterienfunde und Kulturen aus den Leichenorganen von Purpurafällen (abgesehen von den oben erwähnten spezifischen Infektionen mit bekannten Bakterienformen) entweder als ähnliche sekundäre Bakterieninvasionen von nekrotischen Herden aus zu betrachten, oder sie waren überhaupt ohne Bedeutung (Ceci³⁸²⁾, Babes³⁵¹⁾, Letzerich³⁸³⁾, Carrière³⁸⁴⁾).

Auch in unserem oben erwähnten Falle von Purpura abdominalis war eine sehr reichliche Streptokokkeninvasion in den hämorrhagischen Nekroseherden der Mund- und Nasenschleimhaut eingetreten, außerdem hatte sich hier ein schnell nach dem Tode zunehmendes Emphysem durch Invasion gasbildender Bakterien vielleicht vom Darm aus entwickelt. Blutkulturen während des Lebens waren steril geblieben. Die Leber zeigte genau die gleichen kernlosen Herde und Füllung der Kapillargefäße mit Koli-ähnlichen Bakterien wie in dem Rosenblathschen Fall.

Auf eine infektiöse Ursache sind viele Fälle der bei Neugeborenen vorkommenden Blutungen, besonders die Nabelblutungen zurückzuführen, wie Ritter von Rittershain³⁶⁴⁾ nach zahlreichen Beobachtungen gegenüber Grandidier nachwies (siehe auch Klebs²⁴⁹⁾), doch handelt es sich hier nicht um spezifische, sondern um septische Infektionen mit Arrosion der Gefäße, die seit der Einführung der Asepsis selten geworden sind. Damit sind andere konstitutionelle oder besondere lokale Ursachen (s. Kehr^{262a)}) bei anderen Blutungen (z. B. Melaena, Genitalblutungen) nicht ausgeschlossen. (Siehe auch Epstein^{203a)} und Bonnaire und Durante^{189a)}).

Bei Tieren hat die von Hüppe³⁸⁴⁾ als hämorrhagische Septicämie zusammengefaßte Krankheitsgruppe eine große Bedeutung. Es gehört dahin hauptsächlich die Schweineseuche und die Wild- und Rinderseuche, Infektionen, die durch sehr verbreitete blutig-seröse Infiltrate am Kopf und anderen Teilen ausgezeichnet sind (Voges³⁵⁶⁾). Andere hämorrhagische Infektionen bei Tieren beschrieben Eberth³⁸⁸⁾, neuerdings E. Fraenkel und Pielsticker³⁸⁷⁾, die eine dem Pestbazillus ähnliche pathogene Bakterienform bei einem septisch infizierten Manne isolierten.

Besonders wichtig sind unter den protozoischen Infektionen bei Tieren die Piroplasmosen (z. B. Texasfieber), die mit sehr ausgedehnten Hämorrhagien der inneren Organe, besonders des Magen- und Darmkanals verlaufen.

Für die Beurteilung der nach Injektionen aus Leichenorganen erhaltenen Bakterienkulturen hier und da auftretenden Hämorrhagien in den Organen,

besonders im Magen- und Darmkanal der Versuchstiere ist von Wichtigkeit, daß ähnliche Erscheinungen bei den sog. „putriden“ Vergiftungen auftreten (s. oben).

6. Schicksal des aus den Gefäßen ausgetretenen Blutes.

Da diese Veränderungen hauptsächlich in anderen Abschnitten (Blut, Pigmentbildung) besprochen werden, sollen sie hier nur kurze Erwähnung finden.

Das innerhalb des Körpers extravasierte Blut verfällt in den meisten Fällen sehr bald der Gerinnung sowohl in den Körperhöhlen als in den durch die Blutung selbst entstandenen Hohlräumen in den Organen (Gehirn, Muskeln) ebenso wie innerhalb des Gewebes bei hämorrhagischer Infarcierung. In selteneren Fällen bleibt das extravasierte Blut in den serösen Höhlen mit glatter, unveränderter Wandung flüssig und kann vollständig resorbiert werden. In der Regel tritt das Coagulum in festere Verbindung mit der Wand und macht weitere Umwandlungen der Konsistenz, Zusammensetzung und Farbe durch.

Sehr früh stellen sich an den absterbenden Blutkörperchen des Extravasates (besonders deutlich bei größeren Blutaustritten) Veränderungen ein, Austritt des Hämoglobins in die umgebende Flüssigkeit und Umwandlung des Farbstoffes, wodurch die Flüssigkeit und das damit infiltrierte Gewebe gelblich wird, besonders deutlich in den wenig gefärbten Geweben der weißen Substanz des Gehirns und der Haut. Durch Mischung der blauen Farbe des durchschimmernden Blutes mit der gelblichen Färbung entstehen die bekannten Farbnuancen in der Umgebung größerer Extravasate unter der Haut (bei Frakturen, Blutbeulen am Kopf usw.).

Die mikroskopische Untersuchung zeigt die Blutkörperchen schon nach wenigen Tagen teilweise entfärbt und in etwas verkleinerte zarte Ringe umgewandelt, während ein großer Teil noch unverändert bleibt. Am Rande und im Innern der Ringe liegen kleine glänzende Punkte mit schwach gelblicher Farbe, die bei stärkerer Anhäufung eine bräunliche Färbung zeigen und in Wasser und in Essigsäure nicht löslich; also augenscheinlich Niederschläge von verändertem Farbstoff sind. Bei starker Vergrößerung zeigt sich, daß diese glänzenden Punkte kugelige oder längliche tröpfchenartige Gebilde darstellen, die der feinen Grenzmembran eng anliegen; das ganze Körperchen hat die Gestalt eines kugeligen Bläschens angenommen. Während diese Umwandlung allgemein wird, nimmt das Extravasat eine anfangs dunkelrotbraune, später heller gelbbraune Farbe an, die zuerst in der Randzone auftritt.

Durch Resorption der gelösten Bestandteile verkleinert sich das Extravasat, wird von neugebildetem Gewebe durchzogen und bildet endlich eine rostgelb pigmentierte Narbe (apoplektische Narbe im Gehirn). Die mehr diffusen Extravasate machen dieselbe Veränderung durch und lassen schließlich nur noch bräunlich gefärbte Flecke im Gewebe zurück. Ähnliche Umwandlungen erleiden die Extravasate in den serösen Höhlen. Die Entfärbung ist besonders stark an der freien Oberfläche, die schließlich hellgelb wird, so besonders an älteren Extravasaten in der Excavatio recto-uterina und uterovesicalis bei der sog. Haematocele. Der Blutfarbstoff wandelt sich teilweise in das eisenfreie, in rhombischen Tafeln und Nadeln kristallisierende Hämatoidin und in das eisenhaltige amorphe Hämosiderin um, welches besonders reichlich in den Gewebszellen eingeschlossen wird, während sich das Hämatoidin frei aus den Lösungen niederschlägt (E. Neumann¹⁷³).

Literatur.

Allgemeines.

- 1) **R. Virchow**, Handbuch der speziellen Pathol. u. Therapie. I. Allgem. Störungen der Ernährung und des Blutes. Erlangen 1854.
- 2) **O. Weber**, Die Gewebskrankheiten im Allgemeinen und ihre Rückwirkung auf den Gesamtorganismus. Pitha-Billroth, Handbuch d. Chir. 1865. I, 1.
- 3) **J. Cohnheim**, Vorlesungen über allgem. Pathologie. 2. Aufl. 1882. I.
- 4) **S. Stricker**, Vorlesungen über allgemeine und experimentelle Pathologie. Wien 1883.
- 5) **F. v. Recklinghausen**, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung. Deutsche Chir. Lief. 2—3. Stuttgart 1883.
- 6) **Robert Tigerstedt**, Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes. Leipzig 1893.
- 6a) — Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 6. Aufl. Leipzig 1911.
- 7) **R. Thoma**, Lehrbuch der allg. Pathologie. I. Stuttgart 1894.
- 8) **L. Hill**, The mechanism of the circulation of The Blood. E. A. Schäfer, Text Book of Physiology. 1900. II, 1.
- 9) **E. Gley**, Mécanisme physiol. des Troubles vasculaires. Ch. Bouchard, Traité de Pathologie génér. 1900. III, 153.
- 10) **A. Charrin**, Les désordres de la circulation dans les maladies. Ch. Bouchard, Traité de Pathol. gén. 1900. III, 211.
- 10a) **L. Krehl**, Pathologische Physiologie. 6. Aufl. 1910.
- 11) **F. B. Hofmann**, Innervation der Blutgefäße. Nagel, Handbuch der Physiologie. 1905. I, 1. 287.
- 11a) **R. Heinz**, Handbuch der experiment. Pathologie und Pharmakologie. Jena 1906. II, 1.
- 12) **G. Fr. Nicolai**, Die Mechanik des Kreislaufes in Nagel, Handb. d. Physiol. 1909. I, 661.
- 12a) **Paul Schultz**, Das sympathische Nervensystem in Nagel, Handb. d. Physiol. 1909. IV, 393.
- 13) **Kölliker-Ebner**, Handbuch der Gewebelehre. 1902. III, 639.

Einleitung.

- 13a) **Ph. Owsjannikow**, Berichte der K. S. Ges. d. Wiss. 1871. XXIII, 135.
- 13b) **C. Dittmar**, daselbst. 1873. XXV, 451.
- 13c) **Cl. Bernard**, Comptes rendus de l'Ac. des sc. 1858. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1859. 90.
- 14) **Fr. Goltz** (mit **Freusberg**), Archiv f. d. ges. Physiol. 1874. VIII, 460.
— — Archiv f. d. ges. Physiol. 1874. IX, 174.
— — u. **Gergens**, ebenda, 1875. XI, 52.
- 14a) **A. Fröhlich** u. **O. Loewi**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1908. LIX, 34.
- 15) **J. Bernstein** (mit **R. F. Marchand** u. **K. Schönlein**), Archiv f. d. ges. Physiol. 1877. XV, 575.
- 16) **A. Ostroumoff**, Archiv f. d. ges. Physiol. 1874. XII, 219.
- 17) **A. Kendall** u. **B. Luchsinger**, Arch. f. d. ges. Physiol. 1876. XIII, 197.
- 18) **M. Natus** (u. **Ricker**), Virchow's Archiv. 1910. CIC, 1.
- 18a) — — ebenda, 1910. CCII, 417.
- 18b) **Ricker**, Entwurf einer Relations-Pathologie. Jena 1905.
- 18c) **P. Grützner**, Archiv f. klin. Medizin. 1907. LXXXIX.
- 19) **L. Bremer**, Arch. f. mikr. Anat. 1882. XXI.
- 20) **A. Krimke**, Die Nerven der Kapillaren und ihre letzten Endigungen. Med. Dissert. München 1884.
- 21) **A. S. Dogiel**, Archiv f. mikrosk. Anat. 1898. LII, 44.
- 22) **Schemetkin** siehe **Dogiel**.
- 23) **Lapinsky**, Archiv f. mikr. Anatomie. 1905. LXV, 623.
- 24) **A. Bethe**, Allg. Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903.
- 25) **F. B. Hofmann**, Archiv f. mikr. Anatomie. 1907. LXX, 409.
- 26) **M. Eugling**, Archiv f. d. ges. Physiol. 1908. CXXI, 275.
- 27) **J. Latschenberger** u. **A. Deahna**, Arch. f. d. ges. Physiol. 1876. XII, 157.

- 28) **E. Romberg**, Die Rolle der Gefäße bei inneren Krankheiten. Volkmann's klin. Vortr. N. F. Nr. 552. 1909.
- 28a) **L. R. Müller** u. **W. Dahl**, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1910. **IC**, 48.
- 29) **A. Dastre** et **J. P. Morat**, Archives de Physiol. norm. et path. 1882 **I**, 177 u. **II**, 316.
- 29a) **Asher**, Ergebnisse der Physiologie. 1902. **I**, 2.
- 30) **J. N. Langley**, Das sympathische und verwandte nervöse Systeme (autonomes Nerv. System). Ergebnisse der Physiologie. 2. Jahrg. 1903. 818.
- 31) **W. M. Bayliss**, Innervation der Gefäße. Ergebnisse der Physiologie. 1. Jahrg. 2. Abt. 1902.
- 31a) **Hans H. Meyer** u. **R. Gottlieb**, Experimentelle Pharmakologie. Berlin-Wien 1910.
- 32) **H. Nothnagel**, Virchows Archiv. 1867. **XL**, 203.
- 33) **Roy** u. **Sherrington**, Journal of Physiol. 1890. **XI**, 85.
- 34) **A. Hill** u. **Macleod**, Journal of Physiol. 1900. **XXVI**, 394.
- 35) **A. Hill**, The cerebral circulation. London 1896.
- 35a) **K. Hürthle**, Arch. f. d. ges. Physiol. 1889. **XLIV**, 561.
- 35b) **P. Jensen**, Arch. f. d. ges. Physiol. 1904. **CIII**, 171 u. 196.
- 36) **A. Biedl** u. **M. Reiner**, Archiv f. d. ges. Physiol. 1900. **LXXIX**, 158.
- 36a) **W. Wiechowski**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1902. **XLVIII**, 376.
- 36b) — ebenda, 1905. **LII**, 413.
- 37) **H. Obersteiner**, Arbeiten a. d. Institut f. Anat. u. Physiol. d. Nervensystems. 1897. **V**, 215.
- 38) **Rohnstein**, Archiv f. mikr. Anat. **LV**, 576.
- 39) **R. Geigel**, Arch. f. pathol. Anatomie. 1890. **CXIX**, 93. **CXXI**, 437.
- 40) — Die Mechanik der Blutversorgung des Gehirns. Stuttgart 1890.
- 41) — Arch. f. path. Anat. 1891. **CXXV**. 1903. **CLXXIV**, 454.
- 42) **J. Abercrombie**, Untersuchungen über die Krankheiten des Gehirns und des Rückenmarks, a. d. Engl. von G. von dem Busch. Bremen 1827. 398.
- 43) **G. Burrows**, Beobachtungen über die Krankheiten des zerebralen Blutkreislaufes. Deutsch von L. Posner. Leipzig-Wien 1847.
- 44) **Donders**, Nederl. Lancet. 1850. 521. (zitiert nach Virchow 1), 111).
- 45) **A. Kussmaul** u. **A. Tenner**, Moleschotts Untersuchungen zur Naturlehre 1857. **III**, 1.
- 46) **Althann**, Beiträge zur Physiol. und Path. der Zirkulation (zit. n. Geigel). Dorpat 1871.
- 47) **F. Marchand**, Berl. klin. Wochenschr. 1894. **1**.
- 47a) **Uhthoff**, in Graefe-Saemisch, Handbuch der Augenheilkunde II. Tl. **XI**. Kap. 22.
- 48) **B. Lewy**, Virchows Archiv. 1890. **CXXII**, 146.
- 49) **A. Mosso**, Die Temperatur des Gehirns. Leipzig 1894.
- 49a) **F. Marchand**, Hirngewicht des Menschen, Abhandl. der math.-phys. Kl. der K. S. Ges. d. Wiss. 1902. **XXVII**, 4.
- 49b) **Handmann**, Hirngewicht, Archiv f. Anat. u. Phys. Anat. Abt. 1906.
- 50) **Otfried Müller**, D. Archiv f. klin. Med. 1905. **LXXXII**.
- 51) — u. **R. Siebeck**, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1907. **IV**, 57.
- — Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med. 1906. S. 351.
- 51a) **Ernst Weber**, Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper, insbesondere auf die Blutverteilung. Berlin 1910.
- 52) **Th. Kocher**, Hirnerschütterung, Hirndruck. Nothnagel, Pathol. u. Therapie. 2. Abt. 1901. **IX**, 7. 3.
- 53) **H. Berger**, Zur Lehre von der Blutzirkulation in der Schädelhöhle des Menschen. Jena 1901.
- 54) **S. Stricker**, Sitzungsber. d. Wiener Akademie. 1865. 2. Abt. **LI**, 16.
- 55) **Golubew**, Archiv f. mikr. Anat. 1869. **V**.
- 56) **Joh. Tarchanoff**, Archiv f. d. ges. Physiologie. 1874. **IX**, 407.
- 56a) **R. Klemensiewicz**, Sitz. Berichte der math. phys. Kl. der kais. Akad. in Wien. 1886. 3. Abt. **XCIV**.
- 56b) — ebenda. 1887. **XCVI**, Abt. 3. 51.
- 57) **Fr. Goltz**, Virchows Archiv. 1864. **XXIX**, 395.
- 58) **Roy** u. **Brown**, Journal of Physiol. 1879. **II**, 328.
- 59) **E. Steinach** u. **R. H. Kahn**, Archiv f. d. ges. Physiol. 1903. **LXXIX**, 165.
- 60) **Ch. Rouget**, Archives de Physiol. norm. et path. 1873. **V**, 603.

- 61) **Eberth**, Blutgefäße in Strickers Handbuch d. Lehre von den Geweben. 1871.
- 61a) **F. Marchand**, Verhandl. d. d. pathol. Gesellschaft. 1899. **I**, 67.
- 62) **S. Mayer**, Lotos, Jahrbuch f. Naturwissenschaft, N. F. 1894. **XIV**, 103.
- 62a) — *Anat. Anz.* 1902. **XXI**, 442.
- 62b) **A. v. Haller**, Opera minora **I**, 238. Lausannae 1762 (1754).
- 63) **X. Bichat**, Anatomie génér. Paris 1818. **II**, S. 22.
- 63a) **Wharton Jones**, Philos. Transact. London 1852. S. 131.
- 63b) **K. Hasebroek**, D. Arch. f. klin. Med. 1903, **LXXVII**, 367.
- 63c) Derselbe, ebenda. **CII**, 567. 1911.
- 64) **A. Bier**, Virchows Archiv. **CXLVII**, 256.
- 64a) — ebenda, 1898. **CLIII**, 306, 434.
- 64b) **Poiseuille**, Recherches sur les causes du mouvement du sang dans les vaisseaux capillaires. Mém. de l'acad. royale des sciences. 1841. **VII**.
- 64c) **H. Trierpel**, Einführung in die physikalische Anatomie, Kap. 9. 10. Wiesbaden 1902.
- 64d) **V. Schiele-Wiegandt**, Archiv f. path. Anat. **LXXXII**, 27. 1880.
- 64e) **F. Suter**, Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **XXXIX**, 289. 1897.
- 64f) **R. Virchow**, Über die Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien des Gefäßapparates. Berlin 1872.
- 64g) **F. W. Beneke**, Die anatom. Grundlagen der Konstitutionsanomalien des Menschen. Marburg 1878.
- 64h) **O. Israel**, Arch. f. path. Anat. **CIII**, 461. 1886.
- 64i) **Polobetnow**, Berl. klin. Woch. Nr. 35. 1868.
- 64k) **F. Marchand**, Verhandl. d. XXI. Kongr. f. inn. Medizin. Leipzig 1904.
- 64l) **Romberg**, ebenda.

Lokale Anämie.

- 65) **P. Morawitz**, Klinische Untersuchungen über Blutverteilung und Blutmenge bei Gesunden u. Kranken. Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1907. Nr. 402 (139).
- 65a) **P. Bruns**, Virchows Archiv. 1876. **LXVI**, 374.
- 65b) **Worm Müller**, Sitz. Ber. der K. sächs. Ges. der Wiss. 1873. **XXV**, 573.
- 65c) **C. Hünnerfauth**, Virchows Archiv. 1879. **LXXXVI**, 310.
- 65d) **J. F. Lyon**, Virchows Archiv. 1881. **LXXXIV**, 207.
- 65e) **Kronecker** u. **Sander**, Berl. klin. Wochenschr. 1879. Nr. 52.
- 65f) **E. Schwarz**, Über den Wert der Infusion alkalischer Kochsalzlösung bei akuter Anämie, Hab. Schrift. Halle 1881.
- 65g) **G. Hayem**, Arch. de Physiol. **I**, 103. 1888.
- 65h) **Kronecker**, Korr.-Bl. für Schweizer Ärzte 1886.
- 66) **E. Romberg**, Berl. klin. Woch. Nr. 51. 1895.
- 66a) **Paessler** u. **Romberg**, Kongr. f. inn. Med. 1896, 257.
- 66b) **E. Romberg** u. **H. Paessler**, D. Archiv f. klin. Med. 1899. **LXIV**, 625.
- 67) **J. Cohnheim**, Untersuchungen über die embolischen Prozesse. Berlin 1872.
- 68) **O. Heubner**, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1872. Nr. 52.
- 68a) — Die luetische Erkrankung der Gehirnarterien. Leipzig 1874.
- 69) **Duret**, Archives de la Physiol. norm. et path. 1874.
- 70) **J. M. Charcot**, Leçons sur les localisations dans les maladies du cerveau. Paris 1876.
- 71) **Mouchet**, Internat. Anat. Kongr. Brüssel 1910.
- 72) **Spalteholz**, Verhandl. d. anat. Gesellsch. 1907, 141. 1908, 169; Verhandl. d. D. pathol. Gesellsch. 1909, 121.
- 72a) **C. Hirsch** u. **W. Spalteholz**, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 10.
- 73) **Rindfleisch**, Lehrbuch der pathol. Gewebelehre, 6. Aufl. 1886. 416.
- 74) **Küttner**, Virchows Archiv. 1878. **LXIII**, 476.
- 74a) **B. Cohn**, Klinik der embolischen Gefäßkrankheiten. Berlin 1860.
- 75) **G. Hayem** et **G. Barrier**, Archives de Physiol. norm. et path. 1887. **X**, 1.
- 76) **J. Schiffer**, Zentralbl. f. med. Wiss. 1869. Nr. 37. 38.
- 77) **P. Ehrlich** u. **Brieger**, Zeitschr. f. klin. Medizin. Suppl. 1884. **VII**, 155.
- 78) **C. H. H. Spronck**, Archives de Physiol. norm. et path. 4. Sér. 1888. **I**, 1.
- 79) **J. Singer** u. **E. Münzer**, Denkschriften der math. naturw. Kl. der kais. Akad. zu Wien. 1890. **LVII**.

- 80) **J. Singer**, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss. Abt. III. 1887. **XCVI**.
- 81) **E. Münzer** u. **H. Wiener**, Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 1895. **XXXV**, 113.
- 82) **M. Rothmann**, Neurologisches Zentralbl. 1899. **XVIII**, 2, 61.
- 83) **Katzenstein**, Archiv f. klin. Chir. 1905. **LXXVI**, 581.
- 83a) **Offergeld**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1907. **LVIII**, 217.
- 84) **Fredericq** u. **Colson**, zit. nach Münzer-Wiener. N 81.
- 84a) **Momburg**, Verhandl. d. 38. Kongr. f. Chir. 1909. **II**, 220.
- 84b) **Trendelenburg**, ebenda. **I**, 105.
- 84c) **S. Talma**, Zeitschr. f. klin. Med. 1881. **II**, 483.
- 85) **M. Litten**, Zeitschr. f. klin. Medizin. 1880. **I**, 31.
- 85a) **v. Werra**, Arch. f. path. Anat. 1882. **LXXXVIII**.
- 85b) **O. Israel**, ebenda. 1890. **CXXIII**, 510.
- 85c) **Brodersen**, Veränderungen der Niere nach zweistünd. Unterbindung der Art. renalis. Dissert. Rostock 1904.
- 86) **Heidelberg**, Zur Pathologie der quergestreiften Muskeln. Diss. Breslau 1878.
- 87) **E. Leser**, Untersuchungen über ischämische Muskellähmungen. Hab. Schrift (Halle.) Leipzig 1884.
- 88) **K. Weigert**, Archiv f. path. Anat. 1880. **LXX**, 87.
- 89) **G. Schmorl**, Pathologisch-anat. Untersuchgn. üb. Puerperal-Eklampsie. Leipzig 1893.
- 90) **Pels-Leusden**, Virchows Archiv. 1895. **CXLII**, 1.
- 90a) **Wedemeyer**, Untersuchungen über den Kreislauf des Blutes und insbesondere über die Bewegung desselben in den Arterien und den Haargefäßen. Hannover 1828.
- 90b) **Ed. u. E. H. Weber**, Müllers Archiv. 1847. S. 232.
- 91) **Car. Hastings**, Disputatio physiologica de vi contractili vasorum. Edinburghi 1818, Auszug v. Heusinger, Deutsches Archiv f. Physiol. 1820. **VI**, 224.
- 92) **Lewaschew**, Arch. f. die ges. Physiol. 1881. **XXVI**, 60.
- 93) **H. Piotrowski**, Archiv f. d. ges. Physiologie. 1894. **LV**, 240.
- 94) **A. Lui**, Archives ital. de Biol. 1894. **XXI**, 416.
- 94a) **F. Lommel**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. **LXXVIII**, 182.
- 95) **Fr. Pick**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899. **XLII**, 999.
- 96) **Wertheimer**, Arch. de la Physiol. 1893. S. 297.
- 96a) — Archives de la Physiologie. 1894. S. 393, 724.
- 97) **H. Braun**, Die Lokalanästhesie.
- 98) **Läwen**, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1904. **LI**, 415.
- 99) **A. Biedl**, Innere Sekretion. Berlin-Wien 1910.
- 100) **L. Lichtwitz** u. **C. Hirsch**, D. Archiv f. klin. Med. 1910. **LC**, 125.
- 101) **Kobert**, s. Recklinghausen 5). S. 349. Lit. bei Grünfeld 102a).
- 102) **Grünfeld**, Arbeiten des pharmakol. Institutes zu Dorpat. 1890. **IV**.
- 102a) — Beiträge zur Kenntnis der Mutterkornwirkung. Stuttgart 1892.
- 103) **J. Chr. Reil**, Archiv f. d. Physiologie. 1908. **VIII**, 59.
- 103a) **Nothnagel**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1867. **II**, 173.
- 104) **A. v. Winiwarter**, D. chirurgischen Krankheiten der Haut u. des Zellgewebes. Stuttgart 1892. Deutsche Chir. **XXIII**, 233.
- 104a) **Cahen**, Arch. gén. de méd. 1863. **II**, 428.
- 105) **M. Raynaud**, De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités. Thèse, Paris 1862.
- 105a) — Archives générales de méd. 6. Sér. 1874. **XXIII**, I, 5. u. 189.
- 106) **H. Fischer**, Archiv f. klin. Chir. 1875. **XVIII**, 335.
- 107) **M. Weiß**, Zeitschr. f. Heilkunde. 1882. **III**, 233.
- 108) **J. Hochenegg**, Medizin. Jahrbücher. Wien 1885. S. 569 (Literatur).
- 109) **R. Cassirer**, Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. Berlin 1901.
- 109a) **O. Lubarsch**, Eulenburgs Realenzyklopädie. 4. Aufl. 1907. **II**. Art. Brand.
- 110) **K. Kreibich**, Die angioneurotische Entzündung. Wien 1905.
- 110a) **E. Goldstand**, Über symmetrischen Brand. Dissert. Berlin 1887.
- 111) **A. Eulenburg**, Art. Erythromelalgie. Eulenburg. Real-Enzyklop. 4. Aufl. 1908. **IV**, 702.
- 111a) **T. K. Monro**, Raynauds Disease. Glasgow 1899. (Deutsche med. Wochenschr. Liter. Beil. 1899, S. 25.)

- 112) **Pitres u. Vaillard**, Archives de Physiol. norm. et path. 1885. I, 106.
- 112a) **A. Lustig**, Münchn. med. Wochenschr. 1908. Nr. 44.
- 113) **Rieh. Schulz**, D. Archiv f. klin. Med. 1884. XXXV, 183.
- 113a) **Comby**, Arch. de méd. des enfants. 1905. VIII. Ref. Zentrbl. f. path. Anat. 1905. S. 780.
- 114) **M. Noeske**, Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 47.
- 115) **Brown-Séquard u. Tholozan**, Journ. de la Physiol. 1858. I, 497.
- 116) **Winternitz**, Die Hydrotherapie. Wien 1890.
- 116a) **U. Mosso**, Arch. ital. de Biologie. 1889.
- 117) **Matthes**, Lehrbuch der Hydrotherapie. Jena 1903.
- 118) **Otfried Müller**, D. Arch. f. klin. Medizin. Hab. Schrift, Tübingen 1905.
- 118a) **C. Beck**, Jahrb. f. Kinderheilk. 1910. LXXII.
- 118b) **Willey**, Lancet 1888. M. Ref. Virchow-Hirsch, J.-B. I, 225.
- 118c) **E. Kolisch**, Frankf. Zeitschr. f. Path. 1910. V, 571.
- 119) **R. Beneke**, Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellsch. 1908. S. 284.
- 119a) **M. Lapinsky**, Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. Suppl. 1899. S. 477.
- 120) **M. Kobayashi**, Frankf. Zeitschr. f. Pathologie. 1909. III, 566.
- 120a) **C. A. Wunderlich**, Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten. 2. Aufl. Leipzig 1870. S. 160.
- 121) **F. Marchand**, Art. Magenerweichung. Eulenburs Real-Enzykl. 3. Aufl.
- 121a) **H. Sattler**, Die Basedowsche Krankheit. I. Leipzig 1909.

Arterielle Hyperämie.

- 122) **P. Oppel**, Dermatolog. Zeitschr. 1908. XV.
- 123) **H. Landgraf**, Archiv d. Heilkunde. 1875. XVI, 344.
- 124) **E. Bostroem**, Physik. med. Soc. zu Erlangen 1880.
- 125) **v. Baerensprung**, Herpes Zoster. Annalen des Charité-Krankenh. IX, 1861, 1862.
- 126) **R. A. Behrens**, Diss. de affectionibus e comestis mytilis. Hannover 1735. S. Werlhof 300).
- 127) **Heidenhain**, Archiv f. d. ges. Physiol. 1891. II, 209.
- 128) **W. Neubner**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1908. LVI, 458.
- 129) **Richet**, Annales Pasteur. 1907. XXI.
- 130) **E. Moro**, Experimentelle und klinische Überempfindlichkeit (Anaphylaxie). Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse. 1910. XIV, 1.
- 131) **A. Biedl u. R. Kraus**, Wiener kl. Woch. 1909. Nr. 11.
- 132) **St. Weidenfeld**, Archiv f. Dermatologie u. Syphilis, Sonderheft. Festschr. f. Riehl. 1909. S. 229.
- 133) **A. Bier**, Hyperämie als Heilmittel. 5. Aufl. 1907.
- 133a) **P. Grützner**, Arch. d. ges. Phys. 1878. XVII, 215.
- 133b) **Mislavsky u. Bystrenine**, Journal de Physiol. et de Path. gén. 1905. VII, 1002.
- 134) **Burdach**, zit. nach Henle 143a.
- 134a) **G. Gaertner**, Wiener med. Jahrb. 1884. S. 49.
- 135) **Biedl in Stricker**, Fragmente a. d. Gebiet d. exper. Pathol. 1894. S. 132.
- 136) **L. Peter u. J. Kapferer**, Zentralbl. f. allg. Path. 1910. Nr. 12. XXI.
- 137) **Sara Amitin**, Zeitschr. f. Biologie N. F. 1897. XVII, 13.
- 138) **Rischpler**, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. path. Anat. 1900. XXVIII, 241.
- 139) **C. Ritter**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1900. LVIII, 172.
- 140) **Unna**, Mediz. Klinik. 1910. Nr. 3.
- 141) **A. Birch-Hirschfeld**, Archiv f. Ophthalm. 1904. LVIII, 469.
- 141a) — Zeitschr. f. Augenheilkunde. XXI, 385.
- 141b) — Arch. f. Ophthalm. 1904. LIX, 229.
- 141c) **Jellinek**, Elektro-Pathologie. Stuttgart 1903 und **Eulenburg**, Real-Enzykl. 4. Aufl. 1907. II, 625.
- 142) **H. Boerhaave**, Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis. Lugd. Bat. 1709.
- 142a) — u. **G. van Swieten**, Commentaria. Hildburghusae 1754. I.
- 142b) **James Paget**, Lectures on surgical Pathology. I. London 1853.

- 143) **John Hunter**, Treatise on the blood etc. London 1794; Abhandlung über Blut, Entzündung und Schußwunden (z. T. schon 1762—70 verfaßt), übers. v. Braniss. 2. Ausg. Berlin 1854.
- 143a) **J. Henle**, Allgemeine Anatomie. Leipzig 1841.
- 143b) — Handbuch der rationellen Pathologie. I. 1846. II. 1847.
- 143c) **Jul. Vogel**, Entzündung in R. Wagners Handwörterbuch d. Physiol. 1842. I, 311.
- 144) **J. Cohnheim**, Virchows Archiv. 1867. **XL**, 1.
- 144a) — Neue Untersuchungen über die Entzündung. Berlin 1873.
- 145) **S. Samuel**, Virchows Archiv. 1868. **XLIII**, 552.
- 145a) — Handbuch der allgemeinen Pathologie. Stuttgart 1879.
- 145b) — Virchows Archiv. 1890. **CXXI**, 273.
- 145c) **Wharton Jones**, Guy's Hospitals Reports. 1850. **VII**, 1.
- 146) **A. Landerer**, Die Gewebsspannung in ihrem Einfluß auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. Leipzig 1884.
- 146a) — Zur Lehre von der Entzündung. Sammlung klin. Vorträge (R. Volkmann). 1885. Nr. 259.
- 146b) **C. Hueter**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1874. **IV**, 332.
- 147) **C. Ritter**, Mitteil. a. d. Grenzgebieten der Med. u. Chir. 1903. **XII**, 643. **XIV**, 235.
- 148) **A. Klemensiewicz**, Wiener Sitz. Ber. math. naturw. Kl. Abt. III. 1886. **XCIV**, 17.
- 148a) — Die Entzündung. Jena 1908.
- 148b) **Lawrence**, zitiert nach **Paget**^{142b}).
- 149) **R. Thoma**, Arch. f. path. Anat. 1878. **LXXIV**, 360.
- 149a) **Eberth** u. **Schimmelbusch**, Die Thrombose. Stuttgart 1888.
- 149b) **J. G. Adami**, Inflammation, an introduction to the study of Pathology. London 1907.
- 150) **J. Courmont**, De l'inflammation; Bouchard, Traite III. 1900. S. 391.
- 150a) **A. Charrin** et **E. Gley**, Arch. de Physiol. norm. et path. 1890. S. 724; 1891 S. 146.
- 151) **F. Marchand**, der Prozeß der Wundheilung. Deutsche Chir. Lief. 21. 1901.
- 151a) — Med. Klinik. 1911. Nr. 50.
- 151b) **F. W. Müller**, Art u. Entstehung der entzündl. Hyperämie. Diss. Leipzig 1911.
- 152) **Spieß**, Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 8.
- 152a) **Al. N. Bruce**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. **LXIII**, 423.
- 153) **Albrecht Meckel**, Archiv f. Anat. u. Physiol. (J. Fr. Meckel). 1827. S. 345.
- 153a) **Fr. Tiedemann**, Über die Verengerung u. Verschließung der Pulsadern in Krankheiten. Heidelberg-Leipzig 1843.
- 154) **Luigi Porta**, Delle alterazione patologiche delle arterie per la legatura e la torsione. Milano 1845.
- 155) **Nothnagel**, Zeitschr. f. klin. Med. 1889. **XV**, 42.
- 155a) **M. Goldenblum**, Versuche über Kollateralkreislauf und hämorrh. Infarkt, Diss. Dorpat 1889.
- 156) **M. Katzenstein**, Deut. Zeitschr. f. Chir. 1905. **LXXVII**, 188.
- 156a) — Med. Klinik. 1911. Nr. 27. S. 1048.
- 157) **W. Roux**, Der Kampf der Teile im Organismus. Leipzig 1881.
- 158) **Albert Oppel**, Über die gestaltliche Anpassung der Blutgefäße; u. **W. Roux**, Theorie der Gestaltung der Blutgefäße einschließlich des Kollateral-Kreislaufs. Leipzig 1910.
- 158a) **Fr. Thöle**, Das vitalistisch teleologische Denken in der heutigen Medizin. Stuttgart 1909.
- 159) **S. Talma**, Archiv f. d. ges. Physiol. 1880. **XXIII**, 231.
- 159a) **Joh. Latschenberger** u. **A. Deahna**, Archiv f. d. ges. Physiologie. 1891. **II**, 209.
- 160) **A. Stefani**, Lo Sperimentale Tl. 58. 1886 u. 1887. S. 225. Ref. Virchow-Hirsch, Jahresber. 1886 u. 1887. **I**, 194.
- 160a) **R. Thoma**, Arch. f. path. Anat. 1911. **CCIV**, 1.
- 160b) **G. Fichera**, Lo Sperimentale. 1905. Ref. Zentrbl. f. path. Anat. **XVI**, 780.
- 161) **L. Lesser**, Sitzb. d. S. Ges. d. Wiss. 1870.

Stauungshyperämie.

- 161a) **William Harvey**, Exercitatio anatomica de motu cordis. Lugd Batav. 1736.
- 161b) **Thomas**, Differentialdiagnose zwischen Verschuß der Pfortader u. d. unt. Hohlvene. Biblioth. med. D. 1895. **II**.

- 161c) **Fr. Saxer**, Zentralbl. f. path. Anat. 1902. **XIII**, Nr. 15.
 161d) **G. Kaltenbrunner**, Experimenta circa statum sanguinis et vasorum in inflammatione. Monachii 1826.
 162) **Hermann Weber**, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1852. S. 361.
 162a) **Vierordt**, Transudation und Endosmose. Wagners Handwörterbuch. 1846. **III**, 1. S. 631.
 162b) **Buchheim**, Archiv f. physiol. Heilk. 1855. **XIV**, 230.
 162c) **Schuler**, Verhandl. d. Würzb. phys. med. Ges. 1854.
 163) **J. Cohnheim**, Virchows Archiv. 1857. **XLI**, 220.
 164) **Brücke**, Sitzungsber. d. K. Akad. zu Wien. 3. Abt. 1849. S. 130.
 164a) **J. H. Boner**, Die Stase nach Experimenten an der Froschschwimmhaut (unter R. Virchow) Diss. Würzburg 1850.
 164b) **Fréd. Dubois**, Préleçons de Pathologie expérimentale (zit. nach Boner). Paris 1841.
 165) **M. Loewit**, Zentralbl. f. path. Anat. u. allg. Path. 1897. **VIII**, 113.
 165a) — Zeitschr. f. Heilkunde. 1906. **XXVII**.
 166) **E. Bamberger**, Zeitschr. f. klin. Medizin. 1891. **XVIII**, 192.
 167) **M. Sternberg**, Systemerkrankungen der Knochen, Nothnagels Handb. 1899. **VII**, 2.
 168) **Krüger**, Virchows Archiv. 1906. **CLXXXV**, 43.
 169) **Pierre Marie**, Revue de méd. 1890. **X**.
 170) **R. Maresch**, Verhandl. der d. pathol. Gesellsch. 1908. S. 309.
 171) **Er. Ebstein**, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 1906. **LXXXIX**, 67.
 171a) — Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1910. **XXII**, 311.
 172) **Ribbert**, Virchows Archiv. 1897. **CXLVII**, 193.
 173) **E. Neumann**, Virchows Archiv. 1888. **CXI**, 25.
 174) **Oestreich**, Virchows Archiv. 1895. **CXLII**, 285.
 174a) **Br. Kader**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1892. **XXXIII**, 57, 214.
 175) **A. Kossuchin**, Virchows Archiv. 1874. **LXVII**, 449.
 175a) **M. Litten**, Arch. f. path. Anat. 1875. **LXIII**, 284.
 176) **Cohnheim u. Litten**, Virchows Archiv. 1875. **LXV**, 99.
 177) **Sprengel**, Verh. des 31. Kongr. f. Chirurgie. 1902. S. 55.
 178) **Niederstein**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1900. **LXXXV**, 710.
 179) **L. Talke**, Beitr. z. klin. Chir. 1903. **XXXVIII**, 743.
 180) **Deckart**, Mitteilungen a. d. Grenzgebieten. **V**, 511.
 181) **W. Neutra**, Sammel-Referat. Über die Erkrankungen der Mesenterialgefäße. Zentralbl. f. die Grenzgebiete der Med. u. Chir. 1902.
 182) **Wilms**, Der Ileus, Deutsche Chirurgie v. Bergmann u. Bruns 1906. Lief. 46b.
 183) **Pommer**, Virchows Archiv. 1910. **CC**, 522.
 184) **Ett. Ravenna**, Sull' occlusione dei vasi mesenterici. Rivista Veneta di Science Med. 1909. **III**.

Hämorrhagie.

- 185) **B. Stilling**, Die Bildung und Metamorphose des Blutpfropfes oder Thrombus in verletzten Blutgefäßen. Eisenach 1834.
 186) **Lubarsch**, Allgem. Pathologie. Wiesbaden 1905. **I**, 1.
 187) **R. Beneke**, Verhandlungen der pathol. Gesellschaft. 14. Tagung 1910. 128.
 188) **Simmonds**, Arch. f. path. Anat. 1902. **CLXX**.
 188a) **Bonnaire et Durante**, Pathogénie des hémorrhagies du nouveau-né. L'obstétrique Oct. 1911.
 189) **Lissauer**, ebenda. 1908. **CXCIII**.
 190) **Revenstorff**, Mitteil. a. d. Grenzgebieten der Med. u. Chir. 1905. **XIV**.
 191) **F. Marchand**, Art. Endarteriitis in Eulenburgs Realenzyklop. 1. Aufl. 1880, Art. Arterien, daselbst, 3. Aufl. (mit ausf. Literatur). 1897. 4. Aufl. 1907.
 192) **Haeser**, Lehrbuch der Geschichte der Medizin. 1875. **I**, 242.
 193) **Georg Meyer**, D. Archiv f. klin. Med. 1888. **XLIII**, 378.
 194) **Winkler**, Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur. Deutsche med. Wochenschr., Vereins-Beil. 1905. S. 525.
 195) **Franz Romeick**, Über die spontane Ruptur des Herzens (9 Fälle). Med. Diss. Leipzig 1907.

- 196) **Ch. Thorel**, Pathologie der Kreislaufsorgane, Ergebnisse der Pathol. Lubarsch-Ostertag. 1907. **IX**, 1. **XI**, 2.
- 197) **A. Foerster**, Handbuch der spez. patholog. Anat. 2. Aufl. 1863. 673.
- 198) **Cruveilhier**, Anatomie pathologique, Atlas Livr. 3, 20, 22, 40.
- 199) **Gréhant u. Quinquaud**, Journal de l'anat. et de la Physiologie. 1885. **XXI**, 287.
- 200) **Flockemann**, Münch. med. Wochenschr. 1898. Nr. 27.
- 201) **O. Busse**, Virchows Archiv. 1906. **CLXXXIII**, 440.
- 202) **Erich Hoffmann**, Fall v. Aortenruptur. Med. Diss. Leipzig 1908.
- 203) **Wasastjerna**, Zeitschr. f. klin. Medizin. 1903. **XLIX**.
- 204) **E. Bostroem**, D. Zeitschr. f. klin. Medizin. 1888. **XLII**.
- 204a) **V. Babès u. Mironescu**, Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 1910. **III**, 421.
- 204b) **M. Versé**, Münch. med. Wochenschr. 1910, Med. Ges. Leipzig.
- 204c) **H. Sella**, Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 1910. **II**, 500.
- 204d) **H. Bay**, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1910. **VI**.
- 205) **Charcot et Bouchard**, Archives de Physiol. norm. et path. 1868. **I**.
- 205a) **Leop. Löwenfeld**, Studien zur Ätiologie u. Pathogenese der spontanen Hirnblutungen. Wiesbaden 1886.
- 205b) **L. Pick**, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 8.
- 206) **A. G. Ellis**, Proceedings of the Pathol. Soc. of Philadelphia. 1909. **XII**, 3.
- 207) **Taute**, Beitr. z. klin. Chir. 1903. **XLI**.
- 208) **Martina**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1903. **LXIX**.
- 208a) **A. Epstein**, Österr. Jahrb. f. Pädiatrik. 1876. **vII**, 118.
- 209) **E. Ponfick**, Virchows Archiv. 1873. **LVIII**, 528.
- 210) **Kussmaul u. R. Maier**, Arch. f. klin. Med. 1866. **I**, 484.
- 211) **Quincke**, Krankh. der Gef. Ziemssen's Handbuch. 1874. **VI**, 476.
- 211a) **v. Schrötter**, Erkrankungen der Gefäße, in Nothnagels Handbuch. Tl. **III**, 2. **XV**, 347.
- 212) **Kolisko**, Wiener klin. Woch. 1892. Nr. 22.
- 213) **Krückmann**, Bericht der 33. Vers. ophth. Gesellsch. 1906. 65.
- 214) **R. Virchow**, V. Archiv. 1853. **V**, 363.
- 215) **Leube**, Krankheiten des Magens, in Ziemssens Handbuch. 2. Aufl. 1878. **VII**, 2. S. 175.
- 215a) **Langerhans**, Virchows Archiv, **CXXIV**, 373.
- 215b) **D. Gerhardt**, ebenda. **CXXVII**, 85.
- 216) **Dieulafoy**, Semaine méd. 1900.
- 217) **Cl. Berger**, Münch. med. Woch. 1907. Nr. 23. 1116.
- 217a) **H. Widerhofer**, (u. **Kundrat**), Magendarmblutung in Gerhardt, Handb. d. Kinderkrankh. 1880. **IV**, 2. 400.
- 218) **R. Engelsmann**, Jahrb. der Hamb. Staatskrankenanstalten. 1909. **XIV**, 2. 223.
- 218a) **F. v. Preuschen**, Zentralbl. f. Gynäk. 1894. Nr. 9.
- 219) **Landau** zit. nach **Kundrat**, **Eichhorst**.
- 220) **R. Dalla Vedova**, Archiv f. Verdauungskrankheiten. 1902. **VIII**, 255, 411.
- 221) **Mario Donati**, Archiv f. klin. Chir. 1904. **LXXIII**, 908.
- 222) **Schmincke**, Sitzungsber. der Würzb. Physik. med. Gesellsch. 1910.
- 223) **Eichhorst**, Art. Melaena in Eulenburgs Real-Enzyklopädie 1910. 4. Aufl. **IX**.
- 223a) **Richard Hagemann**, Beitrag zur Entstehung der sog. Stigmata haemorrhagica ventriculi. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1909.
- 224) **v. Eiselsberg**, Archiv f. klin. Chir. **LIX**.
- 225) **P. Friedrich**, Archiv f. klin. Chir. 1899. **LXI**.
- 226) **Karl Hoffmann**, Über die Folgen von Netzabbindungen etc. Diss. Leipzig 1900.
- 227) **Sthamer**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **LXI**.
- 228) **E. Payr**, Verhandl. der D. Gesellschaft f. Chir. 1907. S. 636.
- 228a) **E. Melchior**, Ulcus duodeni; **Payr** u. **Küttner**, Ergebnisse der Chir. 1911. **II**, 210.
- 229) **Busse**, Archiv f. klin. Chir. 1905. **LXXVI**, 122.
- 230) **O. v. Franqué**, Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkol. 1906. **X**, 187.
- 231) **Stricker**, Sitzungsber. der Wiener Akad. Math. naturw. Kl. 2. Abt. 1865. **LII**, 379.
- 232) **J. Cohnheim**, Virchows Archiv. 1867. **XLII**, 220.
- 233) **E. Hering**, 1. Mitt. Sitz.-Ber. der Wiener Akad. 1867. **LVI**, Abt. 2; 2. Mitt. ebenda. 1868. **LVII**, 2. S. 170.

- 234) **Prussak**, Sitz. Ber. der Wiener Akad. d. Wiss. Math. nat. Kl. 2. Abt. **LVI**.
- 235) **J. Arnold**, Über Diapedese. Virchows Archiv. 1873. **LVIII**, 203. 231.
- 236) **J. v. Zielonko**, Virchows Archiv. 1873. **LVII**, 436.
- 237) **Focke**, Zeitschr. f. klin. Medizin. 1910. **LXX**.
- 238) **Vogt**, zit. nach Hüter 239).
- 239) **Hüter**, D. Zeitschr. f. Chirurgie. 1874. **IV**, 382.
- 240) **G. Willers**, Dissert. Greifswald 1873.
- 241) **Perthes**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **L**, 436.
- 242) — ebenda, 1900. **LI**, 384.
- 243) **H. Braun**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1900. **LVI**, 183.
- 243a) — ebenda, 1904. **LXXIV**, 411.
- 244) **v. Recklinghausen**, Deutsche med. Woch. Vereinsbeilage. 1900. Nr. 33.
- 244a) **Morian**, Münch. med. Woch. 1901. **L**, 61.
- 245) **Niemann**, Über Druckstauung (Perthes) oder Stauungsblutungen. Med. Dissert. Straßburg 1903.
- 246) **Milner**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1905. **LXXVI**, 85 u. 585.
- 246a) — ebenda, 1908. **XCII**, 473.
- 247) **Hoppe**, Deutsche med. Woch. 1901. **XXX**, 505.
- 248) **E. Ruppner**, Frankf. Zeitschr. f. Path. 1909. **II**, 4.
- 248a) — Korresp. Bl. f. Schweizer Ärzte.
- 249) **Anderwert**, Stauungsblutungen nach Rumpfkompensation. Med. Dissert. Zürich 1906.
- 250) **Casper-Liman**, Prakt. Handb. d. gerichtl. Medizin. 5. Aufl. 1871. **II**.
- 250a) **K. Pichler**, Zentralbl. f. inn. Med. 1903. Nr. 4.
- 250b) **Bychowski**, ebenda 1903. Nr. 14.
- 250c) **Focke**, ebenda. 1910.
- 251) **Kredel**, Zentralbl. f. Chir. 1907. Nr. 51.
- 252) **Sick**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **LXXXVII**, 595.
- 252a) **Kromayer**, allg. Path. der Hautkrankheiten.
- 253) **Casper**, Gerichtliche Leichenöffnungen. 1. Hundert. 3. Aufl. 1853. S. 83.
- 254) **E. R. v. Hofmann**, Lehrbuch der gerichtl. Medizin. 7. Aufl. 1895.
- 255) **Krahmer** zit. nach Liman.
- 257) **B. S. Schultze**, Winckels Handbuch der Geburtshilfe. Kap. IV. 1715. 1905.
- 258) **Lukomsky**, Vierteljahrsschr. f. ger. Med. N. F. **XV**, 58.
- 259) **Legroux**, zitiert nach Corin.
- 260) **G. Corin**, Archives de Physiol. norm. et path. 1893. S. 651.
- 260a) — ebenda, 1894. S. 73.
- 261) **Fahr**, Vierteljahrsschr. f. ger. Medizin. 3. Folge. **XL**, 1.
- 262) **J. H. de Lingen**, Diss. de quinque neonator. morbis notatu dignis. Berol. 1828.
- 262a) **Pawlicki**, Virchows Archiv. 1906. **LXXXV**, 243.
- 263) **Manasse**, Virchows Archiv. 1892. **CXXX**, 217.
- 263a) **N. B. Gröndahl**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1911. **CXI**, 56.
- 264) **M. B. Schmidt**, Zieglers Beiträge z. allg. Path. VII. Suppl. Bd. (Festschr. f. Arnold.) 1905.
- 264a) **Friedmann**, Handb. d. pathol. Anat. des Zentralnervensyst. v. Flatau, Jacobson, Minor. 1904. **I**, 469.
- 264b) — Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1899.
- 264c) **Schill**, D. Archiv f. klin. Med. **LXVII**.
- 265) **Loewenstein**, Zieglers Beitr. z. allg. Path. 1909. **XLVII**, 282.
- 265a) **Clemens Harms**, Archiv f. Ophthalmologie. 1905. **LXI**.
- 265b) **C. Wernicke**, Lehrbuch der Gehirnkrankheiten. 1881. **II**, 229.
- 266) **A. Strümpell**, D. Arch. f. klin. Med. 1891. **XLVII**, 62.
- 266a) **Vanzetti**, Archivio per le scienze mediche. 1904. **XXVIII**.
- 266b) **Oskar Meyer**, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1910. **V**, 533.
- 266c) **M. Askanazy**, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1910. **IC**, 333.
- 266d) **Werner Biber**, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1911. **VI**, 262.
- 267) **Leichtenstern**, Deutsche med. Woch. 1892. Nr. 2.
- 267a) **Max Nonne** u. **H. Luce**, Gefäße in Flatau, Jacobson, Minor, Handb. d. path. Anat. des Nervensystems. 1903. **I**, 203.

- 267b) **Fr. Geid**, Klinische Monatsbl. f. Augenheilkunde. 1911. **XI**.
 267c) **Nauwerck**, Deutsche med. Woch. 1895. 393.
 268) **Jürgens**, Berl. klin. Wochenschr. 1886.
 269) **Konstantinowitsch**, Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 1907. **XL**, 483.
 270) **W. Ceelen**, Virchows Arch. 1910. **CCI**, 361.
 270a) **Stillner**, Berl. klin. Woch. 1877. Nr. 17.
 271) **H. Bernheim**, Die Suggestion. Kap. 4. Leipzig-Wien 1888.
 272) **M. A. van Herwerden**, Bijdrage tot de Kennis van menstruellen Cyclus. (Utrecht) Leyden 1905.
 272a) **Hauptmann**, Münch. med. Woch. 1909. 2114.
 272b) **Bircher**, Zentralbl. f. Gynäk. 1910. 952.
 273) **M. Tittel**, Archiv d. Heilkunde. 1876. **XVII**, 63.
 274) **Kaposi**, Lehrb. der Hautkrankheiten.
 275) **Gendrin**, Gaz. des Hôpitaux Nr. 68. 10. VI. u. Nr. 71. 17. VI. 1856.
 276) **Ebers**, Hämaturia. Breslau 1856.
 277) **A. v. Franqué**, Würzb. med. Zeitschr. 1863. **IV**, 72.
 278) **Imrédy**, Orvosi Hetilap 44. 1890. Ref. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1891. **XII**, 91.
 278a) **Ricker**, Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 1911. **L**, 579.
 278b) **Läwen**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1912. **CXIII**.
 278c) **Coenen**, Beitr. z. klin. Chir. 1910. **LXX**, 494.

Hämorrhagische Diathese.

- 279) **Th. v. Kogerer**, Zeitschr. f. klin. Medizin. 1886. **X**, 234.
 280) **W. Koch**, Die Bluterkrankheit in ihren Varianten. Deutsche Chirurgie (Billroth-Lücke) Lief. 12. Stuttgart 1889.
 281) **L. Grandidier**, Die Hämophilie oder die Bluterkrankheit. Leipzig 1855. 2. Aufl. 1877.
 282) **Wachsmuth**, Die Bluterkrankheit. Magdeburg 1849.
 282a) **F. A. Kehrner**, Arch. f. Gynäk. 1876. **X**, 201.
 283) **A. Lossen**, D. Zeitschr. f. Chir. 1905. **LXXXVI**, 1.
 284) **H. Sahli**, Zeitschr. f. klin. Mediz. 1905. **LVI**, 264.
 284a) — Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 1910. **IC**, 518.
 285) **H. Immermann**, Haemophilie, Skorbut, Morbus maculosus. Ziemssens Handb. 1879. **XIII**, 2. 510.
 285a) **E. Schwimmer**, Hämorrhagien der Haut, Ziemssens Handb. 1883. **XIX**, 1. 320.
 286) **R. Foerster**, Die hämorrhagische Diathese in Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten. 1878. **III**, 1. S. 214.
 287) **M. Litten**, Krankheiten der Milz und die hämorrhagische Diathese. Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. **VIII**.
 288) **F. A. Hoffmann**, Lehrbuch der Konstitutionskrankheiten. Stuttgart 1893.
 288a) **E. Grawitz**, Klinische Pathologie des Blutes. 3. Aufl. Leipzig 1906. 562.
 289) **H. Eichhorst**, Art. Hämophilie, Eulenburgs Real-Enzyklop. 1909. **VI**.
 290) **Oertel**, zit. nach Litten 287).
 290a) **E. Klebs**, Allgem. Pathol. 1887. **I**.
 291) **G. Cohen**, Zeitschr. f. klin. Med. 1890. Suppl. zu **XVII**, 182.
 292) **E. Brücke**, Virchows Archiv. **XII**, 81, 172.
 293) **Bizzozero**, Virchows Archiv. **XC**, 261.
 294) **E. Weil**, L'hémotase chez les hémophiles. Revue prat. d'obstétr. et de Pédiatrie. Mars 1907. Schmidts Jahrb. 1908. **CCC**, 176.
 295) **Morawitz**, Chemie der Blutgerinnung, Ergebnisse der Physiol. 1905. **IV**.
 296) — u. **Lossen**, Verhandl. des 25. Kongr. f. inn. Medizin. 1908. S. 552.
 296a) **T. Addis**, Journal of Pathol. and Bacteriology, **XV**, 427. 1911.
 297) **P. Nolf**, La coagulation du sang. Revue gén. des sc. pures et appl. 1900. **XX**, 594.
 297a) **P. Nolf** u. **A. Herry**, De l'hémophilie. Revue de médecine 29. année 1909. Nr. 12.
 298) **H. Gocht**, Arch. f. d. klinische Chir. 1899. **LIX**, 432.
 299) **König**, Die Gelenkerkrankungen bei Blutern. Klinische Vorträge v. R. Volkmann. 1892. Heft 36.

- 300) **P. G. Werlhof**, Opera medica collegit et auxit J. E. Wichmann S. 139 Note 65 u. S. 593 (Behrens) S. 148. Darin: **Behrens** de morbo maculoso haemorrhagico S. 1—3. Hannover 1775.
- 301) **Joh. Zeller**, zit. nach Behrens. S. 617.
- 302) **Thomas Bateman**, Praktische Darstellung der Hautkrankheiten nach dem System des Dr. Willan; nach der 8. Aufl. herausgeg. von E. Blasius. Leipzig 1841.
- 303) **August Hirsch**, Historisch-geograph. Pathologie. 2. Aufl. (Skorbut). 1883. II, 354.
- 304) **A. Kühn**, D. Arch. f. klin. Med. 1880. XXV, 115.
- 305) **Ebner**, Beitr. z. klin. Chir. 1909. LXIV, 472.
- 305a) **F. Wolf**, Der Skorbut des Schweins. Vet. med. Dissert. Leipzig 1909.
- 305b) **V. G. Lang**, Geschichte u. heut. Stand der Therapie des Morbus macul. der Pferde. Vet. med. Diss. Leipzig 1911.
- 306) **N. Uskoff**, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 28. S. 498.
- 306a) **D. Hanseemann**, Verhandl. d. Path. Gesellsch. 1898. I, 143.
- 306b) **A. Brügger**, Über Skorbut. Diss. Zürich 1908.
- 307) **E. Fraenkel**, Die Möller-Barlowsche Krankh. Fortschr. auf d. Gebiet der Röntgenstrahlen. 1908. Erg.-Bd. Nr. 18.
- 308) **E. Looser**, Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. LXII, 743.
- 309) **Henoch**, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 50. 1858; Nr. 51. 1874.
- 309a) **F. Schmey**, Deutsche med. Woch. 1911. Nr. 7. S. 307.
- 310) **Dohrn**, Archiv f. Gynäkologie. 1874. VI, 486.
- 311) **Hans Risel**, Zeitschr. f. klin. Med. LVIII, 163.
- 312) **R. Virchow**, Deutsche Klinik Nr. 13 u. Canstatt, Jahresber. 1859. IV, 267.
- 313) **E. L. Wagner**, Archiv d. Heilkunde. 1868. IX, 497.
- 313a) — ebenda, 1869. X, 337.
- 314) **Rosenblath**, Zentralbl. f. Bakteriolog. Originale. 1905. XXXIX, 21.
- 315) **Emil Döbeli**, Korrespondenzbl. d. Schweizer Ärzte. 1908. XXXVIII. Nr. 4.
- 315a) **A. Sack**, Monatshefte f. Dermatologie. 1893. XVII, 49, 305, 607. 1885. XX, 193, 268.
- 315b) **P. G. Unna**, Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. (Blutung S. 48.)
- 316) **Max Zimmermann**, Archiv d. Heilk. 1874. XV, 166.
- 316a) **N. Stroganow**, Virchows Archiv. 1875. LXIII, 540.
- 317) **W. Risel**, Beitr. zur path. Anat. u. allg. Path. XLN, 1909.
- 317a) **Scheby-Buch**, D. Arch. f. klin. Med. 1874. XIV, 466 u. 612.
- 318) **R. Virchow**, Gesammelte Abhandlungen. 1856. S. 210.
- 319) **Fr. Mosler**, Pathologie und Therapie der Leukämie. Berlin 1872. S. 170.
- 320) — Zeitschr. f. klin. Medizin. 1879. I, 265.
- 320a) **W. Ebstein**, D. Arch. f. klin. Mediz. 1889. XLIV, 343.
- 321) **A. Hinterberger**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1891. III, 324.
- 321a) **Herz**, Die akute Leukämie. Wien 1911.
- 321b) **M. Askanazy**, Virchows Archiv. 1894. CXXXVII.
- 321c) **Leube**, Deutsche Klinik. 1903. III, 8.
- 322) **Pinkus**, Leukämie. Pseudoleukämie. Nothnagels Handbuch. VIII. 1 u. 2.
- 323) **J. Reincke**, Virchows Archiv. 1870. LI, 399.
- 323a) **Th. Menzel**, Zeitschr. f. klin. Med. 1903. LI, 349.
- 323b) **O. Mayer**, Monatsschr. f. Ohrenheilk. XLII, 259.
- 323c) **F. Marchand**, Med. Gesellsch. Leipzig 21. II. 1911 u. 7. III. 1911. Münch. med. Woch. Nr. 17 u. 22.
- 324) **J. B. Herrick**, Festschrift f. Chiari von seinen Schülern. Wien-Leipzig 1908. S. 317.
- 325) **Ph. Verderame**, Archiv f. path. Anatomie. 1910. CC, 367. (Zahlreiche Literaturangaben.)
- 325) **Georg Krukenberg** (Marchand), Beitrag z. Kenntnis der progressiven Anämie. Dissert. Halle 1879.
- 327) **Lazarus**, Anämie. Nothnagels Handbuch. VIII, 3.
- 328) **O. Naegell**, Blutkrankheiten. Leipzig 1908.
- 329) **Schall**, Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 1908. XLIV, 458.
- 330) **G. Corin** u. **G. Anisauz**, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 3. F. 1894. VII, 80 u. 212.
- 331) **M. Jacoby**, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1900. XXX, 174.
- 331a) **L. Loeb**, Hofmeisters Beitr. zur Phys. u. Path. 1904. V.
- 332) **Santesson**, Archiv f. Hygiene. 1897. XXX, 336.

- 333) **Lewin**, Münch. med. Woch. 1907. **LIV**, 2733.
- 334) **L. Selling**, Johns Hopkins Bulletin. 1910. **XXI**. Nr. 217 und Beiträge z. path. Anat. u. allg. Path. 1911. **LI**.
- 335) **E. S. Faust**, Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 1904. **LI**, 248.
- 336) **Bergmann** u. **Schmiedeberg**, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1868.
- 337) **E. Bergmann**, Das putride Gift u. die putride Infektion. 1868. S. 497.
- 338) **Schmiedeberg**, Grundriß der Pharmakologie. 4. Aufl. 1902. S. 408.
- 338a) **K. Huber**, Archiv f. klin. Med. 1880. **XXV**, 220.
- 339) **C. Phisalix** et **G. Bertrand**, Arch. d. Physiol. norm. et path. 5. sér. 1894. **VI**, 147.
- 340) **F. V. Birch-Hirschfeld**, Festschrift z. Feier des 50jähr. Bestehens des Stadtkrankenhauses zu Dresden. 2. Tl. Dresden 1899. S. 60.
- 341) **Weir Mitchell** u. **Reichert**, zit. nach Flexner.
- 342) **S. Flexner** u. **H. Hayashi**, University of Pennsylvania. med. Bullet. Nov. 1902.
- 343) **A. Calmette** in **Kolle-Wassermann**, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Ergänzt.-Bd. 1909. S. 254.
- 344) **T. Ishisaka**, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie. 1907. **IV**.
- 345) **P. Morawitz** u. **B. Bierich**, Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 1907. **LVI**, 115.
- 346) **Doyon**, Journal de Physiol. et de Path. génér. 1905. **VII**, 639.
- 347) **H. Curschmann**, Die Pocken. Ziemssens Handbuch. **II**. 2. Aufl. 1877. S. 385, 406.
- 348) **M. B. Schmidt**, Hämorrhagie u. Pigmentbildung. Referat: Lubarsch-Ostertag. 1895. **I**, 2.
- 349) **M. Litten**, Zeitschr. f. klin. Med. 1880. **II**, 378, 558.
- 350) **Chevallier** s. Schmidt 348a.
- 351) **O. Veit**, Virchows Archiv. **XIV**.
- 352) **Bendix**, Eulenburgs Real-Enzykl. 4. Aufl. 1910. **IX**, 195.
- 353) **H. Curschmann**, Die Fleckfieber. Nothnagels Handb. **III**, 2. Wien 1900. S. 110.
- 354) **C. Gerhardt**, Zeitschr. f. klin. Med. 1885. **X**, 201.
- 355) **H. Curschmann**, Der Unterleibstypus. Nothnagels Handb. **III**. Wien 1898. S. 295.
- 356) **W. Podwyssotzky** u. **A. Chantemesse**, Les Processus générales. Paris 1905. Tl. **II**. S. 69.
- 357) **H. Lenhartz**, Die septischen Erkrankungen. Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. **III**, 4.
- 358) **P. Claisse**, Archives de méd. experim. 1891. **III**, 379.
- 359) **E. Fraenkel**, Dermatologische Studien **XX**, Unna-Festschr. 1910. **II**.
- 360) **V. Hanot** et **Ch. Luzet**, Archives de méd. expér. 1890. **II**, 772.
- 360a) **E. L. Wagner**, Mycosis intestinalis. Festschr. f. Radius. Leipzig 1872.
- 361) **Eppinger**, Die Hadernkrankheit. Jena 1894.
- 362) **Paltauf**, Wiener med. Wochenschr. 1903. Nr. 18—26.
- 363) **H. Curschmann**, Verhandl. d. 5. Kongr. f. inn. Med. 1886. S. 459.
- 364) **E. Fraenkel**, Zeitschr. f. Hygiene u. Inf.krankh. 1898. **XXVII**, 315.
- 365) **Ziemke**, Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 19. S. 614.
- 366) **W. Risel**, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Krankh. 1903. **XLII**.
- 367) **Teacher**, The Lancet. 12. May 1906.
- 368) **H. Albrecht** u. **A. Ghon**, Die Beulenpest in Bombay im J. 1897. **II**. Bd. 255. Denkschr. d. K. Akad. zu Wien. Math. Nat. Kl. 1898. **LXVI**.
- 369) **Dürck**, Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 6. Suppl. 1904.
- 370) **F. Marchand**, Münch. med. Woch. 1903. Nr. 38.
- 371) **H. Hamdi**, Die histolog. Veränderungen der Lymphdrüsen bei der Pest. Diss. Leipzig 1904.
- 371a) **H. Hamdi**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr. 1904. **XLVIII**, 337.
- 372) **Th. Otto** u. **R. O. Neumann**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt. Krankh. 1905. **LI**, 357.
- 373) **C. Marchoux** u. **P. L. Simond**, Annales de l'Institut Pasteur. 1906. **XX**, 169.
- 374) **Scheube**, Krankheiten der warmen Länder. Jena.
- 375) **Griesinger**, Infektionskrankheiten in Virchows Handb. der spez. Path. u. Ther. 1864. **II**, 2. S. 39. 93.
- 376) **G. Tizzoni** u. **S. Giovannini**, Zieglers Beitr. z. allg. Path. 1889. **IV**, 299.
- 377) **M. Launois** u. **J. Courmont**, Archives de méd. expér. 1892. **IV**, 114.
- 378) **J. Neumann**, Die Syphilis. Nothnagels Spez. Path. 1899. **XXIII**, 793.
- 378a) **Bälz**, Arch. f. Heilk. **XVI**, 179.
- 378b) **Behrend**, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1874. 57.
- 378c) **Horowitz**, Arch. f. Dermatol. 1886. 351.
- 378d) **Mraček**, Arch. f. Dermatol. 1887. **XIX**, 110.

- 378e) **H. Voerner**, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1905. **LXXVI**, 1.
- 379) **Klob**, Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt. 1891. **VII**, 60.
- 380) **V. Babès** et **G. Marinesco**, Annales de l'Institut de Path. et de Bactériol. Bukarest. 1888/89. **I**, 319.
- 381) **Babès**, D. med. Wochenschr. 1893. Nr. 43.
- 381a) — Zentralbl. f. Bakteriologie. **IX**, 719. 752.
- 382) **Ceci**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881. **XIII**, 491.
- 382a) **Letzerich**, Zeitschr. f. klin. Medizin. 1891. **XVIII**, 517.
- 383) **G. Carrière**, Archives de méd. expér. 1901. **XIII**, 149.
- 384) **Hüppe**, Berl. klin. Wochenschr. 1866. Nr. 44. S. 753.
- 385) **O. Voges**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt. Krankh. 1895. **XXIII**, 149.
- 386) **E. Fraenkel** u. **F. Pielsticker**, Zeitschr. f. Hygiene u. Inf. Krankh. 1909. **LXIV**, 145.
- 387) **Eberth**, Virchows Archiv. 1897. **LXXVII**, 20.
- 388) **M. Simmonds**, Virchows Archiv. 1904. **CLXXV**, 418.
- 389) **Ritter von Rittershain**, Österr. Zeitschr. f. Pädiatrik. 1871. **I**, 126.

Kapitel III.

Die Pathologie der Lymphströmung.

Von Rudolf Klemensiewicz in Graz.
(Mit 8 Figuren im Text.)

Einleitung.

Die Lymphströmung ein wesentlicher Teil des gesamten tierischen Saftstromes und der im Körper stattfindenden Stoffbewegung durch den Lösungsstrom. Beziehungen zum Blutstrom. Änderungen der Lymphströmung nach zwei Richtungen, die zu vermehrter und verminderter Ansammlung von Flüssigkeit in Geweben und Höhlen führt. Die vermehrte Flüssigkeitsansammlung hauptsächlich untersucht. Einteilung der verschiedenen Formen von Flüssigkeitsansammlung. Bedeutung der modernen Forschung zur Gewinnung einer befriedigenden Theorie der Lymphbildung unter normalen und krankhaften Verhältnissen.

Im Verkehre der Säftemassen des menschlichen Körpers spielt jene Flüssigkeit, die wir als Lymphe bezeichnen, eine ebenso bedeutsame Rolle wie das Blut.

Blutstrom und Lymphstrom stehen in inniger Beziehung zueinander, sie bilden im Vereine mit dem Flüssigkeitsverkehr der Gewebe den Säftekreislauf des Organismus.

Es wird daher begreiflich erscheinen, daß einzelne Erscheinungen der normalen und krankhaften Lymphströmung selbst, sowie die krankhafte Ansammlung von Flüssigkeit an gewissen Körperstellen mit der Dynamik des Blutstromes in Beziehung stehen. Ein Eingehen auf einige fundamentale Einzelheiten der Blutströmung wird daher in diesen Auseinandersetzungen nicht zu vermeiden sein.

Alle jene krankhaften Erscheinungen im menschlichen Organismus, die einen geänderten Flüssigkeitsgehalt der Gewebe und der serösen Höhlen als auffälligstes Merkmal erkennen lassen, betrachten wir im allgemeinen als Störungen der Lymphströmung oder der Lymphbildung.

Meist handelt es sich um eine Vermehrung des Flüssigkeitsgehaltes der Gewebe und Höhlen, ganz abgesehen von der stofflichen Zusammensetzung, die dabei die angesammelte Flüssigkeit zeigt. Es ist aber ersichtlich, daß nicht nur eine mehr oder minder beträchtliche Steigerung der Flüssigkeitsproduktion, sondern auch eine die Grenzen der Norm unterschreitende Verminderung der Lymphbildung in den Rahmen der Störungen des Lymphstromes einzubeziehen wäre.

Aus praktischen und methodischen Gründen wurde bisher hauptsächlich der Steigerung des Lymphstromes und der vermehrten Flüssigkeitsansammlung eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Diesem Umstande ist es zuzuschreiben, daß man als Störungen des Lymphstromes hauptsächlich die „Wassersucht“ oder das **Ödem** und den **Hydrops** bezeichnet hat. Die Lehre vom Ödem und Hydrops umfaßt somit das Wesentlichste unserer Kenntnisse über die Störungen des Lymphstromes.

Gewöhnlich pflegt man als Ödem eine übermäßige Ansammlung von Flüssigkeit innerhalb der Gewebe und als Hydrops eine solche der serösen Höhlen zu bezeichnen. Gleichzeitig verwendet man den Namen Ödem zur Bezeichnung einer mehr lokalen und Hydrops zur Bezeichnung einer allgemeineren Wassersucht. Doch herrscht hier, sowie auch auf anderen Gebieten der medizinischen Terminologie noch keine strenge Regel, sondern mehr das praktische Bedürfnis vor.

Besondere Bezeichnungen, wie Anasarka für Hautwassersucht, Ascites für Bauchwassersucht, Hydrocephalus (Wasserkopf), sind für einzelne lokalisierte Formen von Wassersucht in Gebrauch.

In der allgemeinen Pathologie dieser, als „**Störungen der Lymphströmung**“ bezeichneten Krankheitserscheinungen wird es sich hauptsächlich darum handeln, eine auf exakten Grundlagen aufgebaute Theorie der Entstehung und des Verlaufes dieser Krankheitserscheinungen zu erlangen.

Wir kennen eine ganze Reihe wertvoller klinischer und experimenteller Tatsachen, die uns in den Stand setzen, viele der bei der „Wassersucht“ in Betracht kommenden Verhältnisse in befriedigender Weise zu erörtern. Wir sehen aber gleichzeitig, daß bei dem Versuche, die elementaren Vorgänge des krankhaften Lymphstromes zu erörtern, Fragen und Probleme in Betracht kommen, deren Beantwortung und Lösung auf den Gebieten der Physik und Chemie liegt. Leider befinden sich unsere Kenntnisse in diesen Gebieten, die hauptsächlich der Lehre von der Osmose und Diffusion, sowie der Kolloid-Chemie angehören, noch in den Anfängen ihrer Entwicklung.

Dementsprechend wird diese Darstellung ein Bild von dem heutigen Stande unserer Kenntnisse der pathologischen Physiologie des Lymphstromes zu geben versuchen, wobei auch jene Probleme der grundlegenden exakten Wissenschaften berücksichtigt werden, die, wenn auch in ihrer Anwendbarkeit für die Pathologie lückenhaft, dennoch einen wesentlichen Einfluß auf die physiologischen Erklärungsversuche gewonnen haben.

So wie die Physiologie der normalen Funktionen des Tierkörpers auf dem Wege der experimentellen Methode die bedeutendsten Fortschritte machte, so wurde auch die pathologische Physiologie auf diesem Wege am meisten gefördert.

Außerdem gebührt der morphologischen Forschung ein wesentlicher Anteil an der Erweiterung unserer Kenntnisse über den Lymphstrom. Sie hat, wie auf den meisten Gebieten der medizinischen Forschung, auch hier die Grundlage für die experimentelle Richtung geschaffen. Wir werden daher auf einige der anatomischen Einzelheiten eingehen müssen, aber dabei nur solche Fragen behandeln, die für die Lehre vom Lymphstrom unter normalen und krankhaften Verhältnissen von wesentlichem Interesse sind.

Außerdem erscheint es unerläßlich, die gebräuchlichen Ausdrücke, welche von den Forschern zur Bezeichnung der in der Lymphbahn, in den serösen Höhlen und im Gewebe vorfindlichen Flüssigkeiten benützt wurden, einer kritischen Beurteilung auf ihre Zulässigkeit und Zweckmäßigkeit zu unterziehen. Um für die Feststellung dieser Bezeichnungen nicht zu weitläufig zu

werden und um Wiederholungen zu vermeiden, erscheint es am geeignetsten, vor der Festlegung der Begriffsbezeichnungen den heutigen Stand unserer Kenntnisse über den anatomischen Bau der gesamten Lymphbahn zu erörtern.

Erster Abschnitt.

Die Bildungsstätten der Lymphe. Die Lymphbahn und deren Adnexe. Die Gewebespalten und sog. Saftkanälchen. Die Säfte des tierischen Körpers und ihre Beziehungen zur Lymphe. Die Lymphbildungstheorien und ihre Bedeutung für die Bildung der Transsudate. Die Bedeutung der Blutgefäße und des vasomotorischen Apparates für die Lymphbildung und die Entstehung der Transsudate. Die Triebkräfte für den Lymphstrom.

I. Die Lymphbahn.

Die eigentliche Lymphbahn als Kanalsystem für den Lymphstrom. Die Adnexe der Lymphbahn, die keine eigentliche Lymphe enthalten. Die großen Lymphgefäße. Die kleinen Bahnen des Lymphstromes.

Als Lymphbahn im weiteren Sinne bezeichnet man häufig nicht nur die eigentlichen Lymphgefäße, sondern auch das im Gewebe liegende Quellgebiet des Lymphstromes, aus dem die Lymphgefäße ihren Inhalt beziehen. Als eigentliche Lymphbahn, oder Lymphbahn im engeren Sinne, sollte nur das System der klappenführenden Lymphgefäße, die im Gewebe liegenden Lymphkapillaren und allenfalls die in dem Verlauf der Lymphgefäße eingeschalteten Lymphdrüsen bezeichnet werden. Das Chylusgefäßsystem wäre als ein besonderer Ast dieser Bahn zu betrachten.

Als Adnexe der Lymphbahn bezeichnen wir alle jene Hohlräume und Gebilde, die mit der eigentlichen Lymphbahn in unmittelbarer Verbindung oder Beziehung stehen. Solche Adnexe sind die im Gewebe liegenden interzellulären Bildungen, die, wenn sie auch nicht jederzeit und an allen Orten mit Flüssigkeit gefüllte Lücken und Spalten darstellen, doch einen Teil der in ihnen enthaltenen Flüssigkeit an die Lymphgefäße abgeben.

Die großen serösen Höhlen, die von Flüssigkeit erfüllten Subdural- und Subarachnoidalräume des Gehirnes und Rückenmarkes, die Augenkammern, die endo- und perilymphatischen, von Flüssigkeit erfüllten Räume des Gehörorganes und ähnliche Räume sind ebenfalls Räume, die als Adnexe der eigentlichen Lymphbahn betrachtet werden können.

Während bei einigen dieser Hohlräume, wie den Gelenkhöhlen, den Sehnenscheiden und Schleimbeuteln, schon durch ihre Funktion und durch ihren Inhalt klargestellt ist, daß sie der Lymphbahn nicht zuzurechnen sind, ist das für andere, oben als Adnexe bezeichnete Hohlräume nicht ohne weiteres ersichtlich. Der Inhalt der serösen Höhlen und der übrigen früher genannten Bildungen steht vielleicht in bezug auf seine stoffliche Zusammensetzung der Lymphe näher als die Synovia und der schleimige Inhalt der Schleimbeutel; dennoch dürfen wir sie nicht in erster Linie als der Lymphbahn zugehörig betrachten, da sie in ihrer Funktion doch eine wesentlich andere Bedeutung als die Lymphräume haben. Die serösen Höhlen finden ihre funktionelle Bedeutung wesentlich darin, daß sie den von den serösen Häuten bedeckten Eingeweiden Verschiebungen gestatten. Die von Flüssigkeit erfüllten Räume des Gehirns und Rückenmarks werden meist als Lymphräume bezeichnet. Sie sind nach Kölliker-Ebner eine Schutzvorrichtung des Zentralnervensystems gegen störende Einwirkungen, die bei

den Bewegungen der Wirbelsäule und bei den Volumänderungen des Gehirnes zustande kommen können (vgl. v. Ebner⁴⁶) S. 683).

Die Hohlräume des Zentralnervensystems bieten in ihrer Anordnung gegenüber den nervösen Elementen, ein anschauliches, oft schwer zu enträtselndes Bild des anatomischen Baues, des Quellgebietes der Lymphhe.

Beim Menschen und den höheren Säugetieren sammeln sich alle Lymphgefäße in zwei Hauptstämme. Der eine Hauptstamm, der *Truncus lymphaticus dexter*, ist der Sammelkanal für die Lymphgefäße der rechten Kopf- und Halsseite, des rechten Armes, der rechten Thoraxhälfte, der rechten Lunge, des rechten Herzens und eines Teiles der oberen Fläche der Leber. Der andere Hauptstamm, der *Ductus thoracicus*, nimmt den Inhalt aller übrigen Lymphgefäße des Körpers und den Chylus aus den Darm-Chylusgefäßen auf. Beide Hauptstämme der Lymphbahn ergießen ihren Inhalt in das Lumen der großen Halsvenen, in der Nähe jener Stelle, wo die *vena jugularis* und die *vena subclavia* sich vereinigen.

Der Bau der Wand der Lymphgefäße ist im allgemeinen mit dem der Blutgefäßwand übereinstimmend. Alle größeren Lymphgefäße besitzen einen aus *Intima*, *Media* und *Adventitia* geschichteten Bau der Wand. Die *Media* stärkerer Lymphgefäße besitzt eine relativ mächtigere Ringmuskelschicht als die der entsprechenden Venen. Alle Lymphgefäße, mit Ausnahme der feinsten, im Gewebe liegenden Wurzeln derselben, besitzen Klappen, die sich, so wie bei den Venen kardialwärts öffnen und ähnlich wie die Venenklappen gebaut sind.

Die feinsten Lymphgefäße stimmen in bezug auf ihren Bau im wesentlichen mit den feinsten Blutgefäßen überein und werden „Lymphkapillaren“ genannt. Es sind dünnwandige Röhren, die eine aus Zellen gebildete Wand besitzen. An vielen Orten, wo die Lymphkapillaren einer genaueren Untersuchung zugänglich sind, hat man durch die Silberimprägnation die Endothelzeichnung der Wand nachzuweisen vermocht (V. v. Ebner⁴⁶), l. c.). Das Endothel der Lymphkapillaren ist zarter als das der Blutkapillaren. Die Lymphendothelien sind von wellenförmigen Linien begrenzt. So wie bei den Blutkapillaren trifft man auch bei den Lymphkapillaren zwei Hauptformen, spindelförmige und mehr polygonale Endothelzellen. Die Lymphkapillaren stellen im Gegensatz zu den Blutkapillaren meist kein aus regelmäßigen, zylindrischen Röhrchen gebildetes Kanalsystem dar. Häufig genug sind die feinsten, vom Endothel ausgekleideten Kanäle der Lymphbahn sinusartig ausgebuchtete Räume von bedeutendem Durchmesser. Ihre unmittelbare Beziehung zum Gewebe bedingt auch die unregelmäßige Begrenzung, die sich häufig als eine in Ecken und Buchten verlaufende Linie darstellt.

II. Die Gewebespalten und sogenannten Saftkanälchen.

Ablehnung der „Saftkanälchentheorie“, die eine historische Bedeutung in der Entwicklung unserer Vorstellung über den vom Blute zu der Lymphbahn führenden Saftstrom hatte. „*Vasa serosa*“. Injektionsversuche zur Darstellung der Gewebespalten. „*Corneal tubes*“. Wanderzellen in den Gewebespalten und zwischen den Elementen des Gewebes. Reizversuche. Fluoresceindiffusion. Notwendigkeit einer anatomischen Grundlage für die normalen und krankhaften Verhältnisse des Säftestromes. Abhängigkeit der Flüssigkeitsansammlung im Gewebe von dessen Struktur und physikalisch-chemischer Beschaffenheit.

Jedes Gewebe besteht aus soliden Elementen, deren besondere Eigenschaften und Anordnung für die Gewebeart bezeichnend sind. Die Mannig-

faltigkeit der soliden Elemente ist in manchen Organen eine sehr beträchtliche, und wir finden diese Elemente der Organfunktion entsprechend zwischen den säteführenden Kanälen der Blutbahn, Lymphbahn und Sekretbahn angeordnet.

Das physiologische Erfordernis eines von der Blutbahn ausgehenden Ernährungsstromes, der als Flüssigkeitsstrom gedacht wird, in dem die Stoffe gelöst sind (Lösungsstrom), führt zur kritischen Beurteilung der durch die mikroskopische Beobachtung gewonnenen Kenntnisse über den Organbau.

Die Tatsache, daß alle Gewebe einen oft sehr beträchtlichen Wassergehalt zeigen, führte zu der Frage, in welcher Weise der Lösungsstrom außerhalb der geschlossenen Saftbahn des Blutgefäßsystems und des aus den größeren Lymphgefäßen bestehenden Lymphkanalsystems vor sich gehe.

Der anatomische Bau der Gewebe gestattete die Annahme, daß die soliden Gewebeelemente auch dann, wenn sie dicht aneinandergelagert sind, doch noch kapilläre Räume zwischen sich lassen, in denen sich der Saftstrom entwickle. Diese Gewebespalten sollten somit ein vorgebildetes, äußerst feinkalibriges Kanalsystem sein.

Als v. Recklinghausen⁹⁷⁾ durch seine Methode der Silberimprägnation im Centrum tendineum des Zwerchfells vom Meerschweinchen helle Lücken nachgewiesen hatte, entspann sich ein Streit darüber, ob diese Lücken ein vorgebildetes, für sich bestehendes Kanalsystem darstellen, oder nur der Ausdruck des Zellnetzes seien, das die Silberfärbung nicht angenommen habe. Unsere heutigen Kenntnisse über den Bau der Gewebe zwingen uns zur Ablehnung der ursprünglichen Hypothese v. Recklinghausens, daß ein System von Kanälchen in netzförmiger Anordnung mit zahlreichen Ausbuchtungen, ein eigenes „**Saftkanalsystem**“, vorhanden sei.

Die Lehre vom Saftkanalsystem war zu einer Zeit berechtigt, in der vom Bau der Bindesubstanzen noch jene Vorstellung galt, die sich auf Grund der Zellenlehre von Schwann entwickelt hatte. Man dachte sich eben die Zellen als mit plasmatischer Flüssigkeit erfüllte Bläschen. Wenn nun, wie das tatsächlich bei gewissen Bindegewebsarten nachgewiesen wurde, die Bindegewebszellen mit ihren zahlreichen Ausläufern zusammenhängen, so war für die Vorstellung eines Kanalsystems die Grundlage geschaffen. Man glaubte, die Zellausläufer seien hohl und stünden untereinander in Verbindung (Donders, Virchow). Wenn nun die Bindegewebszellen einerseits mit den Haargefäßen des blutführenden, andererseits mit jenen des lymphführenden Systems in Verbindung stehend gedacht wurden, so war damit dem physiologischen Erfordernis eines von der Blutbahn zur Lymphbahn führenden Plasmaströmes (Leydig) Genüge geleistet. Eine solche Auffassung schien um so mehr berechtigt, als die Vorstellung einer Verbindung der Bindegewebszellen mit den Blutgefäßen und den Lymphkapillaren durch die Forschungen gestützt schien, da Schwann die Blutkapillaren, Kolliker auch die Lymphkapillaren teilweise aus Bindegewebszellen sich entwickeln ließ (vgl. V. v. Ebner, Kollikers Handbuch der Gewebelehre, 6. Aufl. 1902. S. 683—684).

Bekanntlich hatte die zwingende Notwendigkeit der Annahme eines Flüssigkeitsstromes von der Blutbahn zur Lymphbahn seinerzeit dazu geführt, eine direkte Verbindung der Blutbahn mit der Lymphbahn durch besonders feine Gefäße für wahrscheinlich zu halten. Diese Gefäßchen sollten von den Blutgefäßen ausgehen und so fein sein, daß sie nur das Blutplasma, nicht aber die Körperchen des Blutes durchtreten ließen, weshalb sie als „Vasa serosa“ bezeichnet wurden. Diese Lehre wurde später durch v. Reck-

linghausens Lehre vom „Saftkanalsystem“ ausgebildet und auf jene Grundlagen gestellt, die durch die mikroskopische Untersuchung der mit Höllensteinlösung imprägnierten Gewebe gegeben schienen.

Die hellen, zackigen Figuren, welche die sogenannten Saftkanälchen darstellen, sind aber nichts anderes als die Negativbilder von Bindegewebszellen. Da die Bindegewebszellen ebenso wie die Endothelien der Gefäße und serösen Häute die verdünnten Lösungen von Höllenstein nicht eindringen lassen, so erscheinen sie hell, während die Zwischensubstanz zwischen den Bindegewebs- und Endothelzellen das Silbersalz aufnimmt und sich am Lichte dunkel färbt (Reduktion). Besonders deutlich sind die sternförmigen Silberlücken mit anastomosierenden Ausläufern in der Grundsubstanz der Hornhaut, die in ihrem zentralen Teile weder Blut- noch Lymphgefäße besitzt. Diese sternförmigen Lücken der Hornhaut sind völlig von den sternförmigen fixen Hornhautzellen erfüllt (Köl liker¹¹⁶), Kühne¹²⁷), Engelmann⁴⁷), Rollett²⁰³), Ranvier¹⁹⁶), v. Ebner l. c.) u. a.); das gilt auch von den Silberlücken anderer Gewebe.

Diese Silberlücken, d. h. dieselben Gewebeanteile, die sich als Silberlücken darstellen lassen, lassen sich mit Farbstoffmasse injizieren (v. Recklinghausen, Lawdowski¹³⁶) u. a.). Die Möglichkeit der Injektion dieser sogenannten „Saftlücken“ spricht weder unbedingt für die Präexistenz von Saftkanälchen, noch gegen die Zellennatur der Lücken. Eine Verdrängung von nachgiebiger, halbflüssiger Zellmasse durch die Injektionsflüssigkeit unter entsprechendem Drucke ist leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß das Gewebe der Grundsubstanz meist ein relativ festes Gefüge zeigt.

Übrigens wird bei Injektionsversuchen an der Hornhaut die Grundsubstanz selbst durch den Druck gesprengt, wodurch sich spießförmige, mit Injektionsmasse erfüllte Lücken, die corneal tubes, der Hornhaut bilden (Bowman²³²)). Diese corneal tubes wurden als Saft Räume gedeutet. Sie sind aber keine präformierten Räume und auch nicht mit Endothel ausgekleidete Kanälchen, in denen etwa der regelmäßige Saftstrom der Hornhaut verläuft.

Daß aber in der Grundsubstanz der Hornhaut und der übrigen Gewebe ein Saftstrom, d. h. eine Flüssigkeitsbewegung stattfindet, ist durch die Filtrationsversuche Lebers sichergestellt, nur dürfte man sich denselben nicht in einer geschlossenen, aus Kanälchen und Lücken bestehenden präformierten Gefäßbahn vorstellen. Die Hornhautzellen sollten für diesen Saftstrom nicht bedeutungsvoll, die corneal tubes aber als Lymph Räume zu betrachten sein (Leber¹⁴), Krückow¹⁴²)). Diese Anschauung scheint mir nun allerdings nicht annehmbar, da Wanderzellen, die man unter normalen Verhältnissen in der Hornhaut in spärlicher Menge vorfindet, gelegentlich auch in jenen Räumen, in denen die sternförmigen Hornhautzellen liegen, anzutreffen sind. Eine solche Hornhautzelle, in der eine Wanderzelle eingedrungen ist, wird von ihr an die Wand der Höhle gedrängt. Dabei handelt es sich um eine Flüssigkeitsverdrängung durch die wandernde Zelle. Diese Beobachtung (Engelmann⁴⁷), Klemensiewicz¹⁰⁷)), deutet daraufhin, daß die Kornealzellen der Wand der Höhlung dicht anliegen, daß zwischen dieser Wand und der äußeren Zelloberfläche kein mit Flüssigkeit erfüllter Raum vorhanden ist und daß sich die Wanderzelle zwischen den Strukturelementen hindurchzwängt. Diese Anschauung wird auch noch durch die Tatsache bestätigt, daß überlebende Kornealzellen bei Reizung mit elektrischen Induktionsschlägen

weder die Fortsätze einziehen, noch die Kugelform annehmen. Der anscheinend negative Reizerfolg spricht nicht etwa gegen die Kontraktilität der lebenden Hornhautzelle, sondern nur dagegen, daß sie von einem Flüssigkeitsmantel umgeben sind, der ihnen ja eine gewisse Formveränderung ermöglichen würde. Als Beweis dient die weitere Tatsache, daß in einer mäßig entzündeten überlebenden Hornhaut, in der lebhaft wandernde Leukocyten in Form von spindel- oder spießförmigen Gebilden vorhanden sind, die Wanderzellen auf elektrischen Reiz zwar ihre Bewegungen einstellen, aber niemals die Kugelform annehmen, wie das immer der Fall ist, sobald sie in Flüssigkeit frei schweben (Klemensiewicz¹⁴⁷). Daß der Saftstrom durch die Gewebe nicht unbedingt in präformierten, nach Art eines Kanalsystems angeordneten Bahnen vor sich geht, wird auch durch die Fluoresceinversuche bewiesen, bei denen von einer Epithelwunde der Hornhaut, nahe und parallel dem Hornhautfalze, die Farblösung die Hornhautsubstanz diffus durchdringt. Es ist dabei für die Frage der „Saftkanäle“ gleichgültig, ob man mit Pflüger eine ganz bestimmte Richtung des Saftstroms von der Peripherie zur Mitte und von vorn nach hinten, oder eine nach allen Richtungen gleichmäßige Diffusion des Fluoresceins annimmt (Ehrenthal, Gifforet, Leber). Beide Anschauungen widersprechen der Theorie eines Saftstromes in einem präformierten Kanalsystem.

Für die Frage der „Bahnen“ des Saftstroms, sowie für die Erklärung mancher krankhafter Veränderungen des Gewebes sind die Resultate der Injektion von Farbstoffen in den lebenden Tierkörper (vitale Injektion) von Bedeutung (Chrzonszczewsky³²), Thoma²³⁰), Küttner¹²⁸), J. Arnold²⁻⁶)).

Bei Verwendung von indigoschwefelsaurem Natron findet sich der körnig ausgeschiedene Farbstoff zwischen den Faserzügen des Bindegewebes und um die Zellen angehäuft. In der Hornhaut zeigen sich spießförmige Figuren, zwischen den Faserbündeln der Grundsubstanz liegend, mit Farbstoffkörnchen gefüllt (corneal tubes Bowman); auch zwischen den Fasern und in und um die Zellen sieht man die Partikelchen des Farbstoffes abgelagert. Ähnlich verhält es sich mit anderen Geweben, wie Knorpel, Knochen, Muskel, Epithelien u. a. In den Epithel- und Endothelhäuten findet sich der Farbstoff in den Interzellularräumen.

Diese, zwischen den spezifischen Strukturelementen der Gewebe befindlichen Räume sind normalerweise als Hohlräume nicht vorgebildet, oder zum mindesten von einer mikroskopisch nicht meßbaren Dimension. Nur durch künstliche Hilfsmittel sind sie als Sprenglücken darstellbar. Ihre Form ist durch die Anordnung der Gewebebestandteile gegeben. In manchen Geweben sind diese Räume durch eine kolloidale Masse (Kittsubstanz) erfüllt. Daß neben der Kittsubstanz noch Räume für einen Flüssigkeitsstrom vorhanden seien, muß abgelehnt werden. Die Anwesenheit der Kittsubstanz mit kolloidalen Eigenschaften widerstreitet der Annahme des Saftstromes in keiner Weise.

Für die Frage des Saftstromes kommen auch noch jene Bildungen in Betracht, die im Binnenraum der sekretbildenden Zellen und in und an den Orgazellen bei Bildung der Grundsubstanz beobachtet wurden. Die sekretführenden Räume der Drüsen mit Ausführungsgang sind für die Frage der Lymphbildung wohl nicht heranzuziehen, dagegen aber die Drüsen mit innerer Sekretion. Diese können uns direkt als ein Vorbild dafür dienen, daß in einem Gewebe die vom Blut und der Säftemasse gelieferten Nährstoffe durch spezifische Zelltätigkeit zur Bildung besonderer Sekretstoffe ver-

wendet werden. Diese Sekretstoffe gelangen auf dem Wege der Lymph- oder der Blutbahn in den allgemeinen Saftstrom. An den Zellen drüsiger Organe (Drüsenzellen) sind durch die mikroskopische Forschung Binnenbildungen der Zellen und extrazelluläre Bildungen bekannt geworden, die für unsere Vorstellung von dem Verkehr der Stoffmasse zwischen Zelle und deren Umgebung von wesentlicher Bedeutung sind. Die Sekretkapillaren der serösen Drüsen und die Verhältnisse an den Schleimdrüsenzellen können für die hier zu erörternden Verhältnisse des Quellgebietes der Lymphbahn ebensowenig unmittelbar herangezogen werden wie die Gallenkapillaren und deren Quellgebiet, das zwischen den Leberzellen liegt und feinste, wandlose Hohlräume darstellt. Alle diese drüsigen Gewebe ergießen ihr Sekret in besondere Ausführungsgänge.

Aber alle Drüsen mit innerer Sekretion — und man ist geneigt, jedem zelligen Organ eine solche Sekretion zuzuschreiben — müssen ihre spezifischen Sekretionsprodukte durch ihre Organzellen in ähnlicher Weise abscheiden wie andere Drüsen. Die Abscheidung ist in verschiedenen Geweben in Hinsicht auf die Art des Sekretes eine äußerst mannigfache, und dementsprechend mag auch ihr Mechanismus ein verschiedener sein. So viel kann aber als feststehend betrachtet werden, daß an jenen Stellen des Gewebes, wo das Quellgebiet der Sekretbildung gelegen ist, auch das Quellgebiet für die Bildung der spezifischen Stoffe ist, die der Gewebeflüssigkeit ihre besondere Eigentümlichkeit verleihen. Diese Gewebeflüssigkeit ist es aber, die wenigstens teilweise in die Lymphräume und schließlich in die Lymphkapillaren übergeht.

Daß bei der Besprechung des Quellgebietes der Lymphbahn anatomische Verhältnisse mit funktionellen in Beziehung gebracht wurden, ist unvermeidlich, und so möchte ich noch auf die Fortschritte unserer Kenntnisse über die Beziehung der Gewebezellen zum Wachstum und zur Bildung der Grundsubstanz verweisen. Untersuchungen über das Wachstum des Knorpels und der Stützgewebe (Schaffer²¹⁶), Studnicka²²⁷) liefern den Beweis, daß aus der Zelle hervorgehende, durch die Grenzschicht derselben hindurch abgeschiedene Partikeln die erste Anlage der Grundsubstanz darstellen. Damit ist der mikroskopische Nachweis einer abscheidenden (sezernierenden) Tätigkeit auch für die Gewebezellen solcher Gewebe erbracht die keinen Drüsenbau haben.

Es kann von vornherein angenommen werden, daß die Gewebezellen verschiedener Gewebe in bezug auf ihr Verhalten beim Wachstum und bei ihrer Tätigkeit, je nach der biologischen Funktion des Gewebes und seiner Anteile Verschiedenheiten und besondere Eigentümlichkeiten darbieten, wie das bei den verschiedenen Arten von Sekretionszellen der drüsigen Organe mit Sicherheit erkannt ist (seröse Drüsen, Schleimdrüsen, Talgdrüsen usw.).

Diese Auffassung von der spezifisch sezernierenden Tätigkeit der Gewebezellen, befindet sich in Übereinstimmung mit der Hormontheorie von Bayliß und Starling²⁵¹). Für die Hormone, die als Vermittler einer chemischen Beziehung zwischen den einzelnen Organen gedacht sind, wird als Bildungsstätte die Gewebezelle angenommen. Für ihre Übertragung an den Ort ihrer Reizwirkung kommt der direkte Weg durch die Blutbahn in Betracht. Die Erregung der Sekretionszellen geschieht nach Bayliß und Starling direkt durch das Blut (humorale Wirkung), nach anderen durch die Sekretionsnerven (Pawlow²⁵³), Popielski²⁵⁵) und neuerdings hat Bylina²⁵⁴) eine humoral-nervöse (synthetische) Wirkung angenommen.

III. Die Beziehungen zwischen dem Gewebe und den Lymphgefäßen.

Verbindung der großen serösen Höhlen mit der Lymphbahn. Mangel einer geschlossenen Lymphbahn in einzelnen Organen. Lymphräume des Zentralnervensystems. Quellgebiet der Lymphbahn das Gewebe selbst in seiner Totalität. Die Anfänge der eigentlichen Lymphbahn sind blindsackförmige, mit Endothel ausgekleidete Räume. Bedeutung der Endothelschicht. Verschiedenheit der stofflichen Zusammensetzung der Lymphen verschiedener Körperregionen.

Durch die bekannten Injektionsversuche der Lymphbahnen des Centrum tendineum des Zwerchfells und der Pleura wurde der Nachweis erbracht, daß die Lymphgefäße dieser beiden serösen Häute durch kurze Ausläufer mit dem Cavum des Bauch- bzw. Pleuraraumes in Verbindung stehen. Der mikroskopische Nachweis offener Poren (Stomata) zwischen den Zellen der Endothelüberzüge, die direkt in die Lichtung von Lymphgefäßen des Centrum tendineum überführen, stellte diese Verbindung sicher (v. Recklinghausen¹⁹⁷), Ludwig¹⁵⁵), Schweigger-Seidel¹⁵⁸), Dybkowsky⁴⁵) u. a.).

Wenn auch eine besondere Anordnung der Zellen um die Poren (Stomata) nur bei gewissen Tierspezies nachgewiesen ist, so findet man in funktioneller Hinsicht gleichwertige Einrichtungen auch an den serösen Häuten des Menschen (Bizzozero und Salvioli²⁶), Kolosow¹¹⁸) u. a.).

Was den Zusammenhang der Lymphgefäße mit dem Quellgebiete der Lymphe, dem Gewebe, betrifft, so ist die Beurteilung der Verhältnisse in manchen Organen insofern schwierig, als mit Endothel ausgekleidete Hohlräume des Gewebes (Lymphspalten) nicht in allen Organen, oder nicht an allen Stellen mancher Organe, mit Sicherheit und in gleicher Weise nachweisbar sind. Ich verweise hier nur auf das Sehnen- und Knorpelgewebe, auf die quergestreifte Muskulatur. Aber auch andere, mit Endothel versehene Hohlräume, wie die sogenannten perivaskulären Lymphräume des Zentralnervensystems, kommen hier in Betracht. Die letzteren liegen teils in der Adventitia der Arterien und Venen, teils bilden sie Scheiden um die Blutkapillaren. Alle diese perivaskulären Räume der größeren Blutgefäße und der Kapillaren sollen untereinander und mit dem großen Liquorräumen des Gehirnes und Rückenmarkes zusammenhängen. Sie werden gewöhnlich als Lymphräume bezeichnet, weil man ihnen wie den Lymphgefäßen anderer Organe die Abfuhr der aus den Geweben stammenden Flüssigkeit zuschreibt.

Die in den perivaskulären Räumen enthaltene Flüssigkeit, als deren Prototyp der Liq. cerebrospinalis gelten kann, weicht in ihrer stofflichen Zusammensetzung von dem Inhalte größerer Lymphgefäße anderer Organe und auch von jener Flüssigkeit, die in den Geweben enthalten ist (Gewebeblässigkeit), bedeutend ab. Dieser Unterschied ist so beträchtlich, daß man nicht ohne weiteres den Inhalt dieser Räume als Lymphe bezeichnen kann. Dazu kommt noch, daß als Quelle dieser Flüssigkeit der Plexus chorioideus betrachtet wird. Es muß aber zugegeben werden, daß auch von den Blutkapillaren ein Strom von Ernährungstranssudat ausgeht, der wenigstens teilweise seinen Weg in das Gewebe der Nervensubstanz nimmt. Ein Flüssigkeitsverkehr zwischen dem Gewebe und dem Blute muß hier ebenso wie in anderen Geweben stattfinden. Es wird also die Möglichkeit bestehen, daß die aus dem Blute stammende Flüssigkeit sich mit Gewebelymphe mischen könne.

Die Abfallstoffe, die der Stoffwechsel des Nervengewebes liefert, können in diese Räume nur durch den Endothelbelag auf dem Wege eines Diffusionsstromes eindringen. Es ist anzunehmen, daß diese Stoffe bei der Anordnung der perivaskulären Räume, in diesen bis an jene Stellen weiterbefördert werden, wo sie ihren Abfluß in Venen finden. An solchen Stellen wäre ein Übertritt der Flüssigkeit in die Blutbahn durch die zarte Endothelwand denkbar. Die verhältnismäßige Länge der Blutkapillaren des Gehirnes gegenüber jener anderer Organe läßt eine solche Auffassung nicht ungerechtfertigt erscheinen (vgl. das Kapitel „Filtrationstheorie“). Auf die näheren Beziehungen zwischen den Flüssigkeitsbahnen des Zentralnervensystems und dem Gewebe wird bei der Besprechung des Höhlenhydrops unter Gehirnödem und Hydrocephalus eingegangen.

Die Beziehungen des Lymphgefäßsystems zum Gewebe und insbesondere die Frage, ob die im Gewebe angesammelte Flüssigkeit direkt durch offene Lücken in die Lymphkapillaren abfließt, ist für die Lehre von der Lymphbildung und für die Erklärung der Tatsache, daß die Lymphe verschiedener Körperregionen eine verschiedene stoffliche Zusammensetzung hat, von wesentlicher Bedeutung.

Daß das Gewebe das Quellgebiet für den Lymphstrom darstellt, ist schon seit der Auffindung des Saugadersystems durch Olaus Rudbeck (1653) angenommen worden.

Als v. Recklinghausen die früher besprochenen „Saftkanälchen“ entdeckte, waren er und seine Anhänger der Meinung, daß diese Spalten und Lücken des Gewebes, die als „Saftlücken“ bezeichnet wurden, ein System von mit Flüssigkeit gefüllten Hohlräumen seien, in denen der Saftstrom sich bewege. Dieser sollte durch offene Lücken direkt aus den Saftbahnen seinen Weg in die kleinsten mit Endothel ausgekleideten Anfänge der Lymphgefäße nehmen. Mit der Ablehnung der „Saftkanälchen“ als einem System von Hohlräumen mußte auch die Annahme einer direkten Verbindung dieser mit dem Binnenraum der Lymphkapillaren fallen gelassen werden. Aber auch nachdem man erkannt hatte, daß in den Saftkanälchen die Gewebezellen und ihre Ausläufer liegen, haben v. Recklinghausen und seine Anhänger noch der Ansicht gehuldigt, daß sich der Saftstrom in diesen Bahnen bewege. Ob dabei an einen Saftstrom in dem Zwischenraume zwischen den Zellen und der Höhlenwand (v. Recklinghausen) oder an einen im Innern des plasmatischen Zellennetzes ablaufenden Saftstrom gedacht wird, kommt nicht wesentlich in Betracht. Wie schon früher erwähnt wurde, drängt unsere Kenntnis über den feineren Bau der Gewebe zu der Ansicht, daß der Saftstrom innerhalb der Gewebe in allen Teilen, die nicht von soliden Bestandteilen gebildet sind, bestehe. Die wesentlichen Saftbahnen sind also die Interstitien zwischen den eigentlichen stützenden und soliden, spezifischen Elementen des Gewebes. Das Eindringen der Stoffe in die soliden Bestandteile des Gewebes selbst kann auf dem Wege chemischer Affinitäten, auf dem Wege der Diffusion oder auch noch auf andere Weise (Oberflächenspannung, Imbibition, kolloidale Eigenschaften) zustandekommen.

Diese Erörterung soll nur andeuten, daß im Gewebe aller Wahrscheinlichkeit nach von einem Saftstrom im Sinne einer, in bestimmten, dem Lymphgefäßsystem zuzurechnenden Saftbahn nicht die Rede sein kann. Wir können daher diese problematischen Interzellular- und Geweberäume, die dem Bau nach nichts mit den Lymphgefäßen gemein haben, zwar als das Quell-

gebiet für die Lymphbildung annehmen, nicht aber als vorgebildete histologisch nachweisbare, verschieden geformte Hohlräume eines die Lymphbahn darstellenden Kanalsystems bezeichnen.

Die eigentlichen Anfänge des Lymphgefäßsystems sind vielmehr in den Lymphkapillaren zu suchen, die als blind geschlossene, von Endothel ausgekleidete Hohlräume im Gewebe liegen (Köl liker, v. Ebner). Diese nehmen durch ihre Wandung die Gewebeflüssigkeit in ihr Inneres auf. Eine direkte offene Verbindung dieser Lymphkapillaren mit irgendwelchen Spalten oder Lücken des Gewebes besteht nicht. Daß die Lymphkapillaren als blind endende Saugröhrchen in das Gewebe eintauchen, und daß eine Verbindung mit den sogenannten Saftkanälchen nicht besteht, wurde in neuester Zeit durch eine Arbeit W. G. Mac Callums¹⁶⁰⁾ aus Marchands Institut neuerdings in einwandfreier Weise dargetan.

Mac Callum zeigte, daß die feinsten Saftlücken, welche frühere Autoren in die Lymphgefäße offen münden ließen, Zellkonturen seien, die nur durch die Behandlungsweise als Hohlräume erscheinen. Während Mac Callum das Bindegewebe untersuchte, hat sich Mall¹⁶²⁾ mit den Lymphgefäßen der Leber befaßt. Mall konnte, was schon anderen Autoren (Arnold u. a.) gelungen war, die Lymphbahnen der Leber von den Blutgefäßen aus injizieren. Dieser Umstand ist nicht eindeutig in der Hinsicht, daß der Übertritt

der Injektionsmassen aus den Blutgefäßen in die Lymphbahnen auf präformierten Wegen zustande komme, sondern es wird sich um eine Sprengung der Gewebe und um Extravasatbildung handeln. Das wird für die Verhältnisse in der Leber besonders dadurch wahrscheinlich gemacht, daß ein Übertritt von Flüssigkeit aus den Gallenwegen in die Lymphbahn leichter erfolgt als aus der Lymphbahn in die Blutbahn (Fleischel⁵⁶⁾, Harley⁸²⁾).

Wenn aber die Meinung auftaucht, daß die Fragestellung, ob es Übergänge zwischen den sogenannten Lymphspalten (Saftkanälchen v. Recklinghausens) und den Lymphgefäßen (Lymphkapillaren) des Gewebes gibt, müßig sei, da ein wirklich überzeugender Beweis nicht erbracht werden könne (P. Unna²³⁷⁾), so muß einer solchen Auffassung widersprochen werden.

Es ist, wie wir sehen werden, nicht gleichgültig, ob ein direkter offener Übergang zwischen den Gewebespalten und den Lymphkapillaren angenommen



Fig. 1. Silberpräparat vom Zwerchfell der Ratte (nach V. v. Ebner).

Vergr. 125. B Blutkapillaren, L Lymphkapillaren, L' blinde Enden der Lymphkapillaren. Die Grenzen der Endothelzellen schwarz gefärbt; S sogen. Saftkanälchen.

wird, oder ob der Übertritt der Flüssigkeiten aus den Geweben nur durch die geschlossene Endothelhaut der Lymphkapillaren in den Hohlraum der letzteren erfolgen kann. So sicher es nämlich ist, daß ein Durchtritt von Flüssigkeit auch durch eine geschlossene Endothelhaut, wie z. B. durch die der Blutkapillaren in der Umgebung derselben, auch unter der Annahme geringer hydrodynamischer Triebkräfte erfolgen kann, so sicher ist es auch, daß bei der Anwesenheit einer scheidenden Membran die stoffliche Zusammensetzung der Flüssigkeit beim Durchtritt durch die Scheidewand eine Änderung erfahren kann. So wenig also die Geschlossenheit der Lymphgefäßanfänge der Annahme eines reichlichen Übertrittes von Gewebeflüssigkeit in die Lymphkapillaren widerstreitet, so sehr verträgt sich diese histologische Annahme mit der Tatsache von der Verschiedenartigkeit der Lymphen verschiedener Organe und Körperregionen. Insbesondere gewinnt diese Überlegung an Bedeutung, wenn man erwägt, daß die Zusammensetzung gewisser Körperflüssigkeiten nur mit der Annahme einer besonderen Leistung eines Zellbelages erklärbar erscheint (Zerebrospinalflüssigkeit, humor aqueus usw.).

Es sei hier betont, daß diese Verschiedenheit der stofflichen Zusammensetzung der Lymphen verschiedener Bezirke nicht ausschließlich auf die Anwesenheit blindsackförmig geschlossener Lymphkapillaren zurückzuführen ist. Es kommen vielmehr eine Reihe anderer einflußreicher Umstände, wie die spezifische Organtätigkeit, in Betracht. Aber neben dieser können noch mannigfaltige chemische und physikalische Energien zur Erläuterung dieser Tatsache herangezogen werden.

Auf diese hypothetischen, die Zusammensetzung des Transsudates und der Lymphe beeinflussenden Energiequellen soll später kurz eingegangen werden.

Wir haben demnach das Lymphgefäßsystem auf Grund des heutigen Standes unserer Kenntnisse als einen seitlichen Anhang des Blutgefäßsystemes zu betrachten. Während aber das letztere ein in sich geschlossenes Röhrensystem darstellt, das, vom Herzen beginnend, durch die Arterien in die Kapillaren, von diesen zu den Venen und durch diese wieder zum Herzen führt, bildet das Lymphgefäßsystem einen Ast desselben, der mit blinden, von Endothel ausgekleideten Kapillarräumen im Gewebe beginnt.

Die Lymphkapillaren vereinigen sich zu größeren, meist schon klappenführenden Stämmchen, die sich zu größeren Gefäßen sammeln und ihren Inhalt (Lymphe und Chylus) den beiden großen Lymphstämmen zuführen (Kölliker, V. v. Ebner).

In die blind geschlossenen Anfänge der Lymphbahn muß die Flüssigkeit aus den benachbarten Geweben eindringen. Das Gewebe, in das die Lymphkapillaren mit ihren blindsackförmigen Anfängen eingelagert sind, ist als Quellgebiet der Lymphe zu bezeichnen.

Wie nun dieser Prozeß des Übertrittes von Flüssigkeit aus den Geweben in die Lymphbahn stattfindet, und in welcher Weise das Gewebe selbst mit Nährstoff versorgt wird, das soll zunächst nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse erörtert werden.

IV. Über das sogenannte Ernährungstranssudat, die Gewebeflüssigkeit und die Lymphe.

Verschiedenartigkeit der den Säfteverkehr vermittelnden Körperflüssigkeiten und deren Bezeichnung. Versuch einer Begriffsbestimmung.

Die aus den klappenführenden Lymphgefäßen zu gewinnende Flüssigkeit wurde seit der Entdeckung des Saugadersystems als Lymphe bezeichnet. Die Darmlymphgefäße führen nur im Hungerzustande des Tieres klare Lymphflüssigkeit, in der Resorptionsperiode den milchigen Chylus. Sie bilden als Chylusgefäß-System einen besonderen Bezirk des Saugadersystems. Versteht man nun unter Lymphe ausschließlich die in den Lymphgefäßen befindliche Flüssigkeit, von der man annimmt, daß sie die Abfallstoffe und teilweise auch Sekrete des Gewebstoffwechsels, allenfalls noch überschüssiges, vom Blutstrom geliefertes Nährmaterial enthält, so muß man die Berechtigung der Ansicht zugeben, daß die im Gewebe angesammelte Flüssigkeit nicht notwendigerweise dem Inhalte der Lymphgefäße stofflich gleichartig sei, und daß diese Flüssigkeit auch funktionell eine andere Stellung einnimmt als die Lymphe. Es wurde daher schon sehr frühzeitig die Flüssigkeit in den Geweben als „Gewebeflüssigkeit“ oder „Gewebesaft“ (Ludwig¹⁵⁶) von dem Inhalte der Lymphgefäße, der Lymphe, unterschieden.

Vom Standpunkte einer rein theoretischen Erwägung hat R. Heidenhain die aus der „Quellungsflüssigkeit der Zellen und Fasern“ der Gewebe stammende Flüssigkeit als Gewebelymphe von der aus dem Blute der Blutkapillaren stammenden Flüssigkeit, der Blutlymphe, unterschieden.

Für letztere Flüssigkeit sind, soweit damit ihre Abstammung aus dem Blute bezeichnet werden soll, auch noch die Benennungen: Ernährungsflüssigkeit, Ernährungsplasma und Ernährungstranssudat angewendet worden.

Es erscheint zweckmäßig, als **Lymphe** ausschließlich den Inhalt der Lymphgefäße zu bezeichnen. Ebenso erscheint es zweckmäßig, dem Standpunkte rein theoretischer Erwägung R. Heidenhains⁸⁴) Rechnung zu tragen und die aus dem Blute stammende, zur Ernährung der Gewebe dienende Flüssigkeit als Ernährungstranssudat (Heidenhains „Blutlymphe“) von der im Gewebe enthaltenen Flüssigkeit begrifflich zu trennen. Es kann dabei nicht in Betracht kommen, daß als Transsudat schlechtweg eine unter krankhaften Verhältnissen zustande kommende Ausscheidung von Flüssigkeit bezeichnet wird. Die folgenden Erörterungen werden ergeben, daß beide Arten von Transsudaten, normales und pathologisches, unter Umständen auf demselben Wege gebildet werden. Auch sei erwähnt, daß unter **Transsudat** eine aus den Blutkapillaren erfolgende Flüssigkeitsausscheidung verstanden werden soll, ohne daß dabei jene Energien, die zu dieser Ausscheidung in Beziehung stehen, besonders berücksichtigt werden. Es soll also mit „Transsudat“ nur die extravaskuläre, um die Blutkapillaren zu denkende Flüssigkeitsschicht bezeichnet werden, ohne daß damit gemeint ist, daß unter Transsudation ein Vorgang zu verstehen sei, bei dem die Filtration und Hydrodiffusion gleichzeitig beteiligt sind (Cohnstein⁴⁸)). Ebenso erscheint es zweckmäßig, auf Grund der Kenntnis des feineren Baues der Gewebe die **Gewebeflüssigkeit** oder den „Gewebesaft“ vom „Transsudate“ und der „Lymphe“ zu unterscheiden. Es ist gewiß schwierig, triftige Beweisgründe für

die unbedingte Richtigkeit einer solchen, sich auf rein morphologische Verhältnisse stützenden Sondernung beizubringen; ist es ja nicht möglich, normales Transsudat oder normale Gewebeflüssigkeit gesondert von anderen Flüssigkeiten aus dem lebenden Tiere zu gewinnen. Bei Besprechung der normalen und pathologischen Lymph- und Transsudatbildung werden wir aber die einzelnen, in Betracht kommenden Energiequellen kennen lernen und zu beurteilen imstande sein und damit eine Grundlage für diese Unterscheidung gewinnen.

Als Beispiel sei gleich erwähnt, daß die „Gewebeflüssigkeit“, soweit sie durch unmittelbares Eindringen des normalen Transsudates in die Räume zwischen den Gewebeelementen gebildet wird, mit diesem Transsudate in stofflicher Hinsicht identisch ist; wenn sie, wie z. B. bei der Ruhe der Organe, nicht oder nur wenig durch die Eigenschaften der Stoffe aus den benachbarten Elementen des Gewebes beeinflusst wird.

Als „Gewebeflüssigkeit“ wird auch der aus den Gewbezellen austretende Zellsaft und die in den Fasern und anderen soliden Strukturelementen der Gewebe vorhandene, auspreßbare Flüssigkeit betrachtet, die die Produkte der inneren Sekretion enthalten.

Wenn die angeführten Unterschiede zwischen **Transsudat**, **Gewebeflüssigkeit** und **Lympe** mehr auf einer morphologisch-topographischen Grundlage, als auf deren stofflichen Verschiedenheit beruhen, so ist damit nicht ausgesagt, daß nicht auch ein Unterschied in bezug auf die Zusammensetzung dieser Flüssigkeiten bestünde. Eine solche stoffliche Verschiedenheit der genannten Säfte ist für Lymphen verschiedener Körperregionen sogar nachgewiesen, und darin hat man den Grund für diese Unterscheidung zu suchen. Vom Standpunkte der stofflichen Zusammensetzung beurteilt, besteht das „Transsudat“ aus Nährmaterial für Wachstum und Stoffwechsel der Gewebe, die „Gewebeflüssigkeit“, soweit sie extrazellulär gedacht werden kann, teils aus Nährmaterial, teils aus Sekretions- und Abfallsprodukten des Stoffwechsels, und die „Lympe“ stellt eine Flüssigkeit dar, die an Stoffen des Gewebeabbaues am reichsten sein dürfte.

Von der Beteiligung des Blutgefäßsystems an dem Flüssigkeitsverkehr des tierischen Organismus wird später die Rede sein; hier handelt es sich nur um die Feststellung des Begriffes „Lympe“.

V. Über die Bildung der Lympe und des Transsudates.

Die Auffassung C. Ludwigs über den Ursprung der Lympe. Bedeutung des Blutdrucks, Filtration. Primäre Lympe C. Ludwigs. Lympe im weiteren und engeren Sinne (Overton). Mängel der älteren Auffassung in bezug auf die Ursachen der Lymphbildung. Vergleichung der Lymphbildung mit der Bildung von Transsudat. Die Mangelhaftigkeit der Theorien hauptsächlich auf der erst später erkannten Vielfältigkeit der in Betracht kommenden Umstände beruhend.

a) Die Filtrationstheorie. Deren Voraussetzungen. Das Transsudationschema. Der Versuch mit demselben und dessen analytische Erörterung. Die Steilheit des Druckgefälles. Die Rücktranssudation. Die Änderung des Druckgefälles. Physikalische Gesetze und Diskussion des Versuches. Die Versuche über Gewebespannung von Landerer.

b) Die Sekretionstheorie R. Heidenhains. Die Lymphagoga; die zellulär-physiologische Theorie.

c) Die Diffusionstheorie. Cohnsteins Hypothese. Die osmotische Theorie. Höbers „Lösungsstrom“. Die osmotischen Kräfte, verschiedene Hypothesen für die Ursachen derselben. Niederschlagsmembranen, Pfeffers Versuche, Versuche von de

Vries; die Gasgesetze für verdünnte Lösungen verwendbar; Dissoziation der Salze in verdünnten Lösungen. Die Kryoskopie, Diskussion. Mängel der Diffusionstheorie; Bestimmung der Leitfähigkeit, Viskosimeter und Refraktometer.

d) Kritik der Lymphbildungstheorien.

Die Grundlagen für eine befriedigende Theorie der Pathologie des Lymphstromes bilden unsere Kenntnisse über den Bildungsprozeß von Lymphe unter normalen Verhältnissen.

„Wenn man auf dem Grunde, den die anatomischen Tatsachen liefern, eine Hypothese über die Ursachen der Lymphabscheidung errichten will, so bietet sich am ungezwungensten die Vorstellung dar, daß der Unterschied des Druckes in den Blutkapillaren und in den Lymphräumen den Austritt des Lymphserums bedinge. Diese Hypothese hat neben ihrer Einfachheit den Vorteil, daß sie beweisbar ist, denn dazu genügt es, darzutun, daß im allgemeinen die aus einem Lymphgau abströmenden Flüssigkeitsmengen mit den Veränderungen des Blutdruckes wachsen oder fallen; hierzu besitzen wir in der Tat Mittel.“ Dieser Gedankengang Ludwigs, der in seiner Abhandlung „Über den Ursprung der Lymphe“ im Jahre 1863 auf Grund der Resultate eigener und der Beobachtungen seiner Schüler (Noll, Krause, Schwanda¹⁵³) und Tomsa¹⁵⁶) aufgestellt wurde, besteht auch heute noch zu Recht (L. c. S. 47).

Es hat sich herausgestellt, daß die Auffassung Ludwigs, daß die Flüssigkeit, welche aus den Lymphgefäßen fließt, in vielen Fällen mit Hilfe des Blutdruckes ausgeschieden werde, manche Erscheinungen der normalen Lymphbildung nicht zu erklären vermöge. Diese Tatsache war aber C. Ludwig selbst vollkommen klar, da er ausdrücklich bemerkt, daß es ungewiß bleibe, wie der Blutdruck eingreife, und ob er allein, oder in Verbindung mit anderen Abscheidungsursachen tätig sei. Berücksichtigt man die Umstände, unter welchen die Lymphe entsteht, und vergleicht man ihre Zusammensetzung mit der des Blutes, aus dem sie hervorgeht, so ließen sich mehrere Annahmen über die Rolle des Blutdruckes aussprechen. Die einfachste von allen betrachtet den Vorgang der Lymphbildung als **Filtration** (Ludwig, l. c. S. 60); es sind aber die Erfahrungen, welche wir gegenwärtig über die Filtration besitzen, nicht imstande, alle Eigenschaften der Lymphe zu erklären.

„Die ursprünglich abgeschiedene Flüssigkeit (die primäre Lymphe)“, von uns Ernährungstranssudat genannt, „wird selbst dann, wenn sie dem Drucke ihren Ursprung verdankt, nicht immer gleichartig zusammengesetzt sein müssen. Die primäre Lymphe (Ludwigs) wird aber offenbar auch noch alteriert werden durch die festen Teile der Gewebeelemente und noch mehr durch die Flüssigkeiten, welche dieselben durchtränken.“ Das, was wir aus den Lymphgefäßen sammeln, ist also ein Gemenge aus den Bestandteilen des Transsudates (Ludwigs primärer Lymphe) und aus positiven und negativen Zusätzen, welche dasselbe im Gewebe erfahren hat. „Die künftigen Versuche werden entscheiden müssen“, sagt C. Ludwig, „ob die Filtrationshypothese mit Hinzuziehung der angedeuteten Erweiterungen zur Erklärung der Erscheinung hinreicht, oder ob man noch eine andere Bewegungsursache für die Überführung der Blutbestandteile in die Lymphwurzeln zu Hilfe ziehen mußte.“ (Ludwig, l. c. S. 66 u. 67.)

Auch heute noch besteht diese Anschauung zu Recht, obgleich die Fortschritte in der Erkenntnis des Baues und der Funktion der hier in Betracht kommenden Anteile des Gewebes zu der Ansicht geführt haben, daß die

Bildung von Ernährungsplasma durch die Blutkapillaren weder die einzige und wichtigste Quelle für die Lymphbildung sei, noch behauptet werden kann, daß die Lymphe durch einen einfachen Filtrationsprozeß des Blutplasmas durch die Kapillarwand entstehe.

Was die Frage der Beteiligung der Filtration an der Lymphbildung anbelangt, so verweise ich auf das früher über das Transsudat (Ernährungsplasma) und die Gewebeflüssigkeit Gesagte. Es zeigt sich die Notwendigkeit, die an verschiedenen Orten des Gewebes vorfindlichen Säfte durch verschiedene Bezeichnungen auseinanderzuhalten. Auch in neuester Zeit verstehen einzelne Physiologen unter Lymphe, im weitesten Sinne des Wortes, die gesamte, außerhalb der Endothelien der Blutgefäße befindliche extrazelluläre Flüssigkeit (Overton¹⁸⁹) l. c. S. 851). Obgleich nun allerdings von Lymphe im weiteren und Lymphe im engeren Sinne (Gewebeflüssigkeit) gesprochen wird, ergibt sich doch sofort eine Unklarheit, wenn man die Bildung und die Resorption der Lymphe erläutern will. Häufig genug wird die Bildung von Transsudat mit dem Begriffe der Lymphbildung identifiziert und von der Resorption von Lymphe gesprochen, wo es sich um natürliche oder künstliche Transsudate handelt.

Die wesentlichsten Modifikationen erlitt die Filtrationslehre Ludwigs zu jener Zeit, als auf dem Gebiete der Lehre von der Drüsensekretion (R. Heidenhain) und auf dem Wege der Untersuchung der tierischen Säfte mittels physikalisch-chemischer Methoden eine Reihe von Energiequellen bekannt wurden, denen ein mehr oder minder beträchtlicher Einfluß auf den Säfteverkehr im Gebiete der Kapillaren zugeschrieben wurde.

Diese Fortschritte auf dem Gebiete der medizinisch-naturwissenschaftlichen Forschung haben unsere Vorstellung von dem Vorgange der normalen und krankhaften Transsudatbildung sowie der Lymphbildung wesentlich gefördert.

Die Resultate dieser Beobachtungen bilden die Grundlage für eine Pathologie der Lymphströmung und sind zusammengefaßt in verschiedenen Theorien, auf die wir mit Rücksicht auf ihre fundamentale Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des Flüssigkeitsverkehrs und des gesamten Stoffwechsels näher eingehen müssen.

A. Die Filtrationstheorie.

Die **Filtrationstheorie** von C. Ludwig hat durch Untersuchungen anderer Forscher eine weitere Ausgestaltung nach verschiedenen Richtungen erfahren. Einige derselben haben das Problem des Flüssigkeitsverkehrs im Kapillargebiete zum Studium gewählt und eine Theorie der Flüssigkeitsbewegung im System der Blutkapillaren mit Berücksichtigung des Flüssigkeitsaustrittes aus diesen in das benachbarte Gewebe gegeben. (Koerner¹²⁰), Klemensiewicz^{109, 111, 113, 114}).

Von anderer Seite wurde, ausgehend von Messungen der Gewebespannung, dieser und ihrem Einfluß auf die Strömung des Blutes im Kapillargebiete, sowie der Bewegung der Gewebesäfte besondere Beachtung geschenkt (Landerer¹³¹).

Der Blutstrom im Gebiete der Kapillaren ist in seinen hämodynamischen Verhältnissen von den zuführenden Gefäßen, den kleinen und kleinsten Arterien abhängig.

Der vasomotorische Apparat der Arterien ist es, der die Regelung des Blutstromes im Kapillargebiete in letzter Linie besorgt. Es ist dabei gleichgültig, ob man den Blutkapillarwandungen selbst kontraktile Eigenschaften zuschreibt (Stricker²²⁶), Prussak¹⁹²), S. Mayer¹⁶⁵), Steinach und Kahn²²⁴)), oder ob man sich das Kapillarrohr nur aus Zellen, ohne Muskelkontraktilität bestehend, vorstellt. Das Wesentliche liegt darin, daß zwischen Arterien und Venen dünnwandige geschlossene Röhren, die „Haargefäße“, eingeschaltet sind, die den flüssigen Anteilen des Blutes den Durchtritt durch ihre Wand gestatten. Alle Histologen und Physiologen nehmen an, daß den Haargefäßen die Eigenschaften der Durchlässigkeit, Zartheit und Nachgiebigkeit der Wandungen eigentümlich seien.

Da alle Säfte des tierischen Organismus mit alleiniger Ausnahme der im Wasser unlöslichen Fettsubstanzen wässrige Lösungen darstellen, deren Wassergehalt in allen Geweben sehr hoch ist, wurde dem Verkehre des Wassers im Organismus eine besondere Bedeutung zugeschrieben (Koerner). Durch schematische Versuche wurden die Bedingungen des Flüssigkeitsverkehrs im Kapillargebiete erörtert. Als Strömungsflüssigkeit wurde Wasser benutzt (Koerner, Klemensiewicz). Für diese Versuche wurde ein Apparat verwendet, der als eine Art Kreislaufschema betrachtet werden kann. Das Schema besteht aus einem Strömungsrohre, in dem die Kapillaren durch ein Stück durchlässigen und nachgiebigen Schlauches (Dünndarm vom neugeborenen Kinde) dargestellt sind. In diesen durchlässigen Schlauch wird, von einem Druckgefäß her, durch ein elastisches, undurchlässiges Rohr die Flüssigkeit eingeleitet und durch ein ebensolches elastisches Rohr abgeleitet. Wir haben also ein Strömungsrohr, dessen mittlerer Teil durchlässig und nachgiebig ist und dessen Anfangs- und Endteile aus undurchlässigen und, wenn auch elastischen, so doch verhältnismäßig unnachgiebigen Röhren gebildet sind.

Der durchlässige Anteil (Darmrohr) ist durch Gummistopfen und Glasröhrchen in ein entsprechend langes und weites Glasrohr, G (Fig. 2), eingeschaltet, und zwar derart, daß die durch die Wand des Darmrohres abträufelnde Flüssigkeit sich in der Lichtung des weiten Glasrohres ansammeln muß (Fig. 2).

An passenden Stellen des Apparates sind Manometer angebracht, um den Druck der Strömungsflüssigkeit im Zuleitungsrohre vor dem Eintritt in das Darmrohr (M_1 = Arterienmanometer) und nach dem Durchströmen des Darmrohres am Beginn des Abflußrohres (M_2 = Venenmanometer) zu messen. Ein drittes Steigrohr (M_3) wird zweckmäßig an dem weiten, das Darmrohr umschließenden Glasrohre (G) angebracht, um den Druck der angesammelten Flüssigkeit zu messen (M_3 = Lymphmanometer). Außer diesen Manometern ist noch ein Abflußröhrchen am weiten Rohre (G) vorhanden, um der Flüssigkeit, wenn nötig, den Abfluß zu gestatten (s. h_4 Fig. 3).

Aus der Zusammensetzung des Schemas ist ersichtlich, daß dasselbe nur einen kleinen Teil des Blutgefäßsystems, nämlich ein Kapillargebiet samt den zugehörigen Arterien und Venen, das die Kapillaren umgebende Gewebe, sowie die in demselben enthaltene Flüssigkeit und die Ursprünge der Lymphbahn des Gewebes schematisch nachahmen soll.

Wir nennen daher zweckmäßig das Zuflußrohr Arterie, das Abflußrohr Vene und den durchlässigen Anteil (Darmstück) Kapillargebiet. Dabei ist nicht ausgesagt, daß im Kapillargebiete nur etwa die aus dem Endothel-

rohr bestehenden Haargefäße als permeabel betrachtet werden, sondern das Darmrohr dient überhaupt zur Darstellung des permeablen Anteiles der Strömbahn. Daß im tierischen Gefäßsystem die nur aus dem Endothelrohr bestehenden Haargefäße für Flüssigkeit am meisten durchlässig sind und von den Kapillaren nach beiden Seiten, sowohl gegen die Arterien als auch gegen die Venen hin, eine allmählich abnehmende Permeabilität herrschen dürfte, ist im Schema nicht weiter berücksichtigt.

Die Umhüllung des durchlässigen Anteiles des Strömungsrohres durch das weitere Glasrohr G stellt schematisch die Beziehung der Kapillaren zum Gewebe dar. Es ist dabei ausschließlich auf die Verhältnisse des Durchtrittes der Strömungsflüssigkeit durch die Wand des Darmes in die Umgebung und auf die Ansammlung der durchgetretenen Flüssigkeit in der Umgebung des Strömungsrohres Rücksicht genommen.

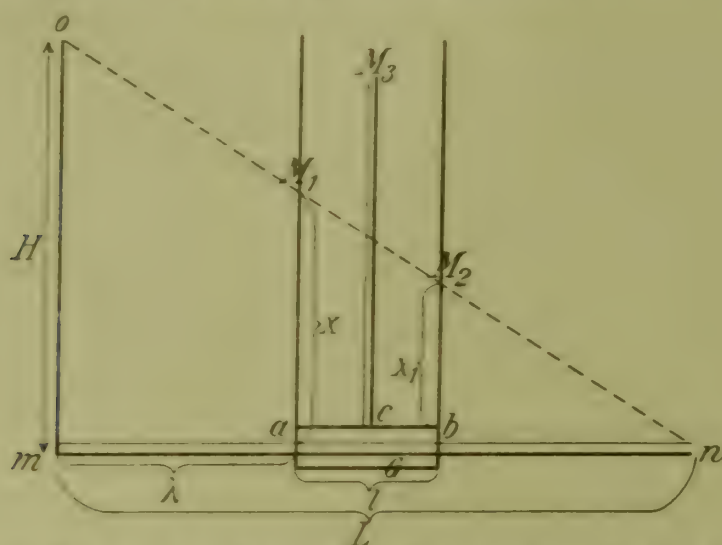


Fig. 2. Darstellung der wesentlichen Bestandteile des schematischen Apparates zur Ermittlung des Einflusses der Filtration auf Transsudation und Blutstrom.

$mn = l$ Strömungsrohr, $ma = \lambda$ undurchlässiger Anteil (Arterien), $ab = l$, der blässiger mittlere Teil Kapillaren, $ba = \lambda_1$ undurchlässiger Anteil (Venen), des Strömungsrohres. G weites Glasrohr, das die Kapillaren umschließt. M_1 und M_2 Manometer für die Arterien- und Venenströmung, M_3 Manometer für die Filtrationsflüssigkeit, $H =$ Triebkraft, $on =$ Druckgefällelinie.

Es hat sich herausgestellt, daß die Bedingungen für den Durchtritt von Blutflüssigkeit durch die Kapillärwand und die Ansammlung derselben in dem umgebenden Gewebe hinreichend exakt durch den in das weite Glasrohr G eingeschlossenen, permeablen Teil ab des Strömungsrohres mn erörtert werden können. Die Beschaffenheit des Inhaltes und der Wandung des Geweberohres G und andere Umstände beeinflussen zwar den zeitlichen Verlauf der Versuche, führen aber keine Änderung von wesentlicher Bedeutung herbei. Zum Aufbau des Schemas wurden die einfachsten Verhältnisse, starre Wandungen des Rohres G mit Hinweglassung jedes, das Gewebe nachahmenden Materiales gewählt. Um leicht zu beherrschende Verhältnisse zu haben, wurde auch die Lymphbahn durch keine besonderen Einrichtungen dargestellt, sondern ein einfaches Abflußrohr gewählt (Fig. 3). Allerdings wird dabei auf die in der Lymphbahn vorhandenen Widerstände insofern Rücksicht genommen, als ein in die Abflußbahn eingeschalteter Hahn (h_4) die

Änderung des Querschnittes und damit auch eine Änderung der Widerstände für den Lymphabfluß gestattet (Fig. 3). Der Apparat ist, seiner Einrichtung und Verwendung entsprechend, als ein Schema zur Untersuchung der Filtrationsbedingungen im Gebiete der Kapillaren zu bezeichnen.

Um die Verhältnisse einfach zu gestalten und eine leichte Übersicht der analytischen Behandlung zu ermöglichen, sind für das Strömungsrohr *mn* (Fig. 2) reduzierte, d. h. auf gleichen Querschnitt gebrachte Rohrlängen angenommen. Ebenso wird in den Erörterungen auf die Geschwindigkeitshöhe (Donders) keine Rücksicht genommen, da für das vorliegende Problem hauptsächlich die als Spannung oder Seitenwanddruck erscheinenden Energiequantitäten von wesentlicher Bedeutung sind.

Wenn man nach Donders⁴⁴⁾ die zur Durchleitung der Strömungsflüssigkeit verfügbare Triebkraft mit *T* bezeichnet, so kann dieselbe als aus zwei Anteilen bestehend angenommen werden. Ein Teil dient zur Überwindung des Widerstandes und wird *W* genannt; sie erscheint während der Strömung als Wärme wieder. Der zweite Teil dient zur Erzeugung von Geschwindigkeit, wird *G* genannt und erscheint als Flüssigkeitsbewegung. Letztere kann aus der Ausflußmenge als Fallhöhe gerechnet werden. Nach Donders ist also

$$T = W + G.$$

Bei dem vorliegenden Problem kommt es ausschließlich auf das Verhalten der Widerstandshöhe an, und wenn auch nicht geleugnet werden kann, daß *G* unter Umständen einen sehr beträchtlichen numerischen Wert besitzt, so zeigt sich aus dem Verlaufe des Versuchs, daß dieser Wert veränderlich ist, immer kleiner wird und endlich gänzlich in *W* aufgeht. Daß die Verhältnisse der Strömung im Schema sehr komplexer Natur sind, ist sofort ersichtlich, wenn man bedenkt, daß in jedem permeablen Rohrelement der Seitenwanddruck *W* zur Triebkraft für den die Rohrwand durchdringenden Flüssigkeitsstrom wird. Dieser Filtrationsstrom ist also ebenso eine Funktion der Triebkraft, wie die Strömungsgeschwindigkeit der Flüssigkeit im Rohre *mn*. Es erscheint daher gerechtfertigt, zur Lösung des vorliegenden Problems die einfachsten Verhältnisse anzunehmen.

So ist z. B. auch keine Rücksicht genommen auf die Beeinflussung der Form des Strömungsrohres *mn* durch das im Innern herrschende Druckgefälle (on Fig. 2 und 3), obgleich ersichtlich ist, daß ein Schlauch mit nachgiebigen Wandungen, an den Orten höheren Innendruckes, einen größeren Querschnitt haben muß als an den Orten niedrigeren Innendruckes. Die Überlegung und das Experiment ergeben, daß durch diese Druckverhältnisse eine annähernd parabolische Deformation des Strömungsrohres und des Druckgefälles zustande kommen muß, wodurch der Verlauf des Versuches beschleunigt wird (Klemensiewicz¹¹¹⁾).

Der ganze Apparat wird vor Beginn des Versuches mit Wasser gefüllt, wobei der Eintritt von Luftblasen zu vermeiden ist. Läßt man nun bei geschlossener Ausflußöffnung *n*, in das Strömungsrohr *mn* von *m* her, unter dem Drucke *H*, Wasser einströmen, so steigt sofort die Flüssigkeit in den Manometern *M*₁ und *M*₂ bis zur Höhe der im Druckapparate verfügbaren Druckhöhe *H* an (Fig. 2).

Zur Erhaltung einer stets gleichmäßigen Triebkraft wird das Strömungsrohr *m* mit einem Druckapparat mit gleichbleibendem Wasserniveau, nach Art der Mariotteschen Flasche verbunden. Für messende Versuche ist es außerdem zweckmäßig, bei *n* die Flüssigkeit nicht frei in die Luft ausströmen zu lassen, sondern ein Abflußgefäß anzubringen, in welches das Rohrende *n* unter Wasser einmündet. Der Ablauf der Flüssigkeit aus dem Ablaufgefäß findet über ein breites Wehr statt (Hagen⁷²⁾). Die Niveaudifferenz zwischen der Wasserfläche im Druckapparate und jener im Ablaufgefäß gibt dann die Größe der verfügbaren Triebkraft mit großer Genauigkeit an (Fig. 3).

Aus dem durchlässigen Anteil des Strömungsrohres, d. i. aus dem Rohrtail *ab* dringt die Flüssigkeit in das Geweberohr *G*, was durch das Ansteigen der Flüssigkeitssäule im Manometer *M*₃ kenntlich ist. Die Flüssigkeitsbe-

Wegung durch die Wandung des durchlässigen Darmstückes ist durch die Druckdifferenz zwischen Innen- und Außendruck bedingt. Der Innendruck bleibt bei geschlossener Abflußöffnung n stets der gleiche, während der Außendruck stetig ansteigt. Dementsprechend nimmt die Filtrationsgeschwindigkeit (mit abnehmender Druckdifferenz) stetig ab und wird endlich Null, wenn die Druckdifferenz Null wird.

Dieser Vorversuch kann nach Bedarf zur Ermittlung der Konstanten verwendet werden. So ist z. B. die Bestimmung der Permeabilität des durchlässigen Schlauchteiles, bei gegebener Filtrationsfläche, für messende Versuche nötig.

Der eigentliche Transsudationsversuch wird mit dem Apparate in der Weise ausgeführt, daß man die Flüssigkeit bei m in das Strömungsrohr mn

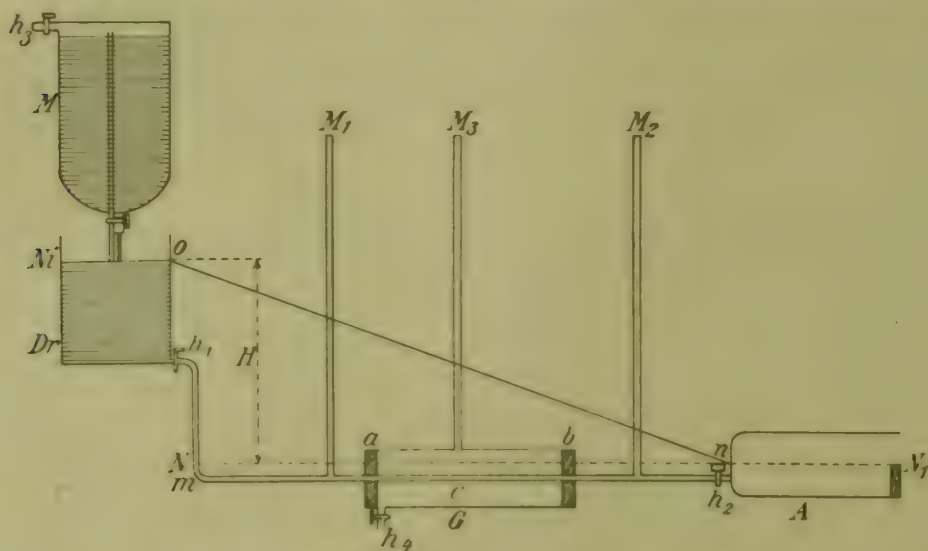


Fig. 3. Skizze für die Zusammenstellung des Transsudationsschemas (nach Körner-Klemensiewicz).

M Mariottesche Flasche zur Erhaltung eines konstanten Wasserniveaus N_i im Druckgefäß Dr ; mn = Strömungsrohr; ab = permeabler Anteil desselben; n = Ende des Strömungsrohres mit dem Hahn h_2 , am Übergang des Strömungsrohres in das Hagensche Abflußgefäß A . NN_i Niveauhöhe des Wassers im Abflußgefäß, das bei N_1 über ein breites Wehr (Schlitz) abfließt. G = Geweberohr mit Abflußbahn bei h_4 ; c = Mitte des permeablen Schlauches ab (siehe Text). M_1, M_2, M_3 = Manometer; h_1, h_2, h_3, h_4 = Hähne.

einströmen und bei n frei ausfließen läßt. Nach hydrodynamischen Gesetzen wird, unter den früher angegebenen Voraussetzungen, daß das Rohr mn zylindrisch sei und horizontal und geradegestreckt verlaufe, die Druckgefällslinie on zustande kommen (Fig. 3).

Nehmen wir an, daß in irgendeinem Zeitteile, zu Beginn des Versuches, diese Druckgefällslinie on tatsächlich besteht, so sagt diese Linie unter anderem aus, daß an der Stelle a , an der der undurchlässige Schlauchteil in den durchlässigen Anteil übergeht, der hydrodynamische Druck durch die Größe x gemessen erscheint. Ebenso kann der Innendruck an der Stelle b mit x_1 bezeichnet werden (Fig. 2).

Werden die Rohrlängen mn mit L , ma mit λ und die Länge des durchlässigen Schlauchstückes ab mit l , und die Druckhöhe mit h bezeichnet, so ergibt sich folgende Beziehung:

$$h : x = L : L - \lambda,$$

woraus

$$x = h \frac{L - \lambda}{L}.$$

Die Größen h , L , l und λ sind meßbar, also bekannt. Zu bemerken wäre nur, daß L , l und λ reduzierte Rohrlängen vorstellen und daß jeder wie immer geartete Widerstand durch Rohrlängen eines Rohres von gleichem Querschnitte wie mn ausgedrückt werden kann (siehe später).

Ebenso kann für den Querschnitt des Rohres ab an der Stelle b der mittlere Seitenwanddruck x_1 mit

$$x_1 = h \frac{L - l - \lambda}{L}$$

ausgedrückt werden.

Es ist nun ersichtlich, daß so wie bei dem früher geschilderten Vorversuche mit geschlossener Ausflußöffnung auch bei der Strömung der Flüssigkeit im Rohre mn ein Durchtritt von Flüssigkeit aus dem permeablen Rohrteile ab in das Geweberohr G stattfinden wird, und zwar unter einem Innendruck von x am Anfange a , und einem Innendrucke von x_1 am Ende des Rohrteiles ab .

Der mittlere Druck im Innern des Strömungsrohres mn , den wir Dm nennen, wird ausgedrückt durch die Größe

$$Dm = \frac{x + x_1}{2} = \frac{L - \lambda - \frac{l}{2}}{L}$$

der sowohl aus den Werten von x und x_1 gerechnet werden kann, aber auch, wie aus Fig. 2 ohne weiteres ersichtlich ist, dem Seitenwanddrucke im Inneren des Rohrstückes ab , genau in der Mitte zwischen den Querschnitten a und b entspricht. Diesen Ort des Rohres ab , der in dessen halber Länge gelegen ist, haben wir in der Fig. 2 mit c bezeichnet.

Nehmen wir nun an, daß im Geweberohre G , in dem sich die filtrierte Flüssigkeit ansammelt, zu Beginn des Versuches kein nennenswerter Druck vorhanden sei, das Geweberohr also zwar mit Flüssigkeit gefüllt, aber im Manometer noch keine Flüssigkeitssäule bemerkbar sei, so wird die Filtration unter einer mittleren Druckdifferenz vor sich gehen, die nahezu durch die Größe

$$Dm = \frac{x + x_1}{2} = h \frac{L - \lambda - \frac{l}{2}}{L}$$

gemessen erscheint. Unter diesem Druck Dm filtrierte nun die Flüssigkeit aus dem Inneren des permeablen Teiles ab nach außen in das Rohr G . Wegen der Permeabilität des Schlauchteiles ab dauert die Filtration so lange an, bis der Druck der Außenflüssigkeit im Rohre G , den wir Dr nennen wollen, die Höhe Dm erreicht hat.

Da nach unserer vorläufigen Voraussetzung aus dem Geweberohre G kein Abfluß der filtrierte Flüssigkeit stattfindet, also im Rohre G keine Strömung besteht, so wird an allen Stellen gleichen Niveaus in der Außenflüssigkeit der gleiche Druck Dr herrschen. Hat nun der Außendruck (Dr) den Wert von Dm erreicht, so ergibt sich sofort, daß dieser

Wert von Dr an der Stelle b größer ist als der Druck der Flüssigkeit im Innern des durchlässigen Rohres an derselben Stelle b .

Für die Punkte a, c und b ergibt sich eine Druckdifferenz des Innendruckes gegenüber dem Außendrucke, welcher durch die Werte: $x - Dr$ für die Stelle a , durch $x_1 - Dr$ für die Stelle b , und durch $\frac{x + x_1}{2} - Dr$ für den Punkt c ermittelt wird. Eine Übersicht gibt die Tabelle.

Tabelle zur Übersicht des Verhältnisses von Innendruck zu Außendruck bei dem Transsudationsversuche.

Stelle des Strömungsrohres bei	Innendruck	Verhältnis des Wertes	Außendruck = Dr	Druckdifferenz
a	$x = h \frac{L - \lambda}{L}$	$>$	$Dm = h \frac{L - \lambda - \frac{l}{2}}{L}$	bei $a = +h \frac{l}{L}$
b	$x + x_1 = Dm = h \frac{L - \lambda - \frac{l}{2}}{L}$	$=$	$Dm = h \frac{L - \lambda - \frac{l}{2}}{L}$	bei $c = 0$
c	$x = h \frac{L - \lambda - l}{L}$	$<$	$Dm = h \frac{L - \lambda - \frac{l}{2}}{L}$	bei $b = -h \frac{l}{L}$

Ein Überblick über diese Verhältnisse der Druckdifferenz läßt erkennen, daß in jenem Zeitpunkte, in welchem der Außendruck den Wert Dm erreicht hat, auf der Strecke c bis b des durchlässigen Schlauches ab eine Filtration nach außen nicht mehr stattfinden kann. Da die Druckdifferenz, unter welcher die Filtration stattfand, bei $c = 0$ und von c an bis zur Stelle b negativ geworden ist, so muß auf diesem Schlauchteile, der Änderung des Vorzeichens der Druckdifferenz entsprechend, auch die Richtung des Filtrationsstromes geändert worden sein.

Es müßte also in der Strecke cb des durchlässigen Schlauchteiles Rückfiltration (Rücktranssudation) stattfinden.

Eine solche findet auch in der Tat statt, sobald der Außendruck größer ist als der Wert des Innendruckes bei b , (x_1), der den niedrigsten Druckwert der Druckgefällslinie für den Rohrteil ab darstellt.

Sobald sich das Geweberohr mit Flüssigkeit gefüllt hat und die Flüssigkeitssäule im Manometer zu steigen beginnt, kann sich die Bedingung für die Rücktranssudation entwickeln. Diese ist in dem Verhältnis von $x : x_1$ gegeben. Dabei ist vorausgesetzt, daß die Filtrationsfläche, d. h. Länge und Querschnitt des Rohrteiles ab , gleich geblieben sind.

Das Verhältnis von $x : x_1$ ist aber nichts anderes als ein Maß für den Verlauf des Druckgefälles; je steiler dieses ist, um so eher wird ceteris paribus ein Außendruck erreicht werden, welcher den Innendruck an der Rohrstelle b überwiegt. Die Betrachtung der beistehenden Fig. 4 erörtert diese Verhältnisse in einfachster Weise.

Bei gegebener Länge und gleichem Querschnitt des durchlässigen Anteiles des Strömungsrohres sind die maßgebenden Faktoren für die Änderung im

Druckgefälle, der Druck im zuführenden Teil und die Widerstände, die sich vor und hinter dem durchlässigen Rohrteile finden. Es sind das Faktoren, die am tierischen Gefäßsystem unter normalen Verhältnissen zum größten Teile von der Leistung des vasomotorischen Apparates abhängig sind. Es ist höchst wahrscheinlich, daß der normale Blutstrom im Kapillargebiete meist mit einer sehr geringen Steilheit des Druckgefälles verläuft. Da aber der normale Blutstrom periodischen Schwankungen unterworfen ist, so wird auch die Druckgefällslinie solchen Schwankungen unterworfen sein.

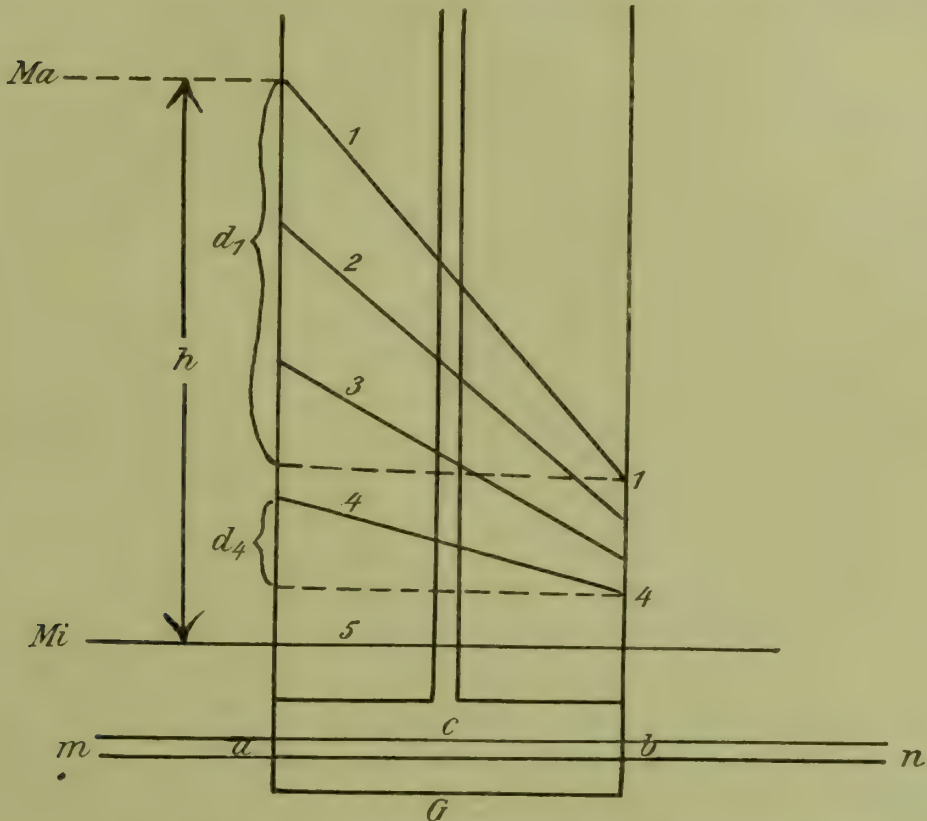


Fig. 4. Schema für die Steilheit des Druckgefälles im Kapillargebiete.

In der Figur bedeutet mn das Strömungsrohr, in das von m her aus einem Druckgefäße (Fig. 3 Dr.) Wasser unter dem Drucke h eingeleitet werden kann. Durch Stellung der Hähne h_1 und h_2 (Fig. 3) kann der Druck, unter dem das Strömungsrohr mit Wasser beschickt wird, in weiten Grenzen variiert werden. Herrscht das Maximum des verfügbaren Druckes Ma (Fig. 4) und ist bei h_2 der Abfluß reichlich, so ergibt sich die Druckgefällslinie 1. Diese ist so steil, daß die Differenz des hydrodynamischen Innendruckes im permeablen Rohrteil ab durch die Größe d_1 gegeben erscheint. Durch Verminderung des Druckes von Ma auf Mi können bei verschiedener Stellung des Hahnes h_1 die Druckgefällslinien 2, 3 und 4 erzeugt werden. Dabei sinkt die Druckdifferenz, der Drucke von a und b auf d_4 . Bei dem Drucke Mi wird das Druckgefälle horizontal.

Wenn den Schwankungen des normalen Blutstromes in den Perioden höheren Blutdruckes eine vermehrte Transsudatbildung und in den Perioden verminderter Blutzufuhr eine geringere Transsudatbildung entspricht, so müßte sich das an einem Unterschiede zwischen Venenblut und Arterienblut bemerkbar machen. Eine Änderung der Zusammensetzung ist nachweisbar; sie hängt aber nicht nur mit der Transsudation aus den Blutgefäßen in das umgebende Gewebe, sondern auch mit der Rücktranssudation von Gewebeflüssigkeit in die Blutbahn zusammen (O. Heß⁹¹), Asher¹⁰⁰)).

Daß **Rücktranssudation** von Gewebeflüssigkeit in die Blutbahn unter bestimmten Umständen am tierischen Gefäßsystem zustande kommt, wurde direkt und indirekt erwiesen. So hat man nach Blutungen unter dem Mikroskope eine Erweiterung von Kapillargefäßen gesehen, ohne daß in diesen eine Blutströmung bestand (Klemensiewicz, l. c. Nr. 110). Auch die primären Erscheinungen der einer stärkeren Blutung folgenden akuten Anämie, die Hydrämie und Leukocytose, werden wenigstens teilweise durch eine vermehrte Rücktranssudation von Gewebeflüssigkeit in die Blutgefäße des Gewebes erklärt (Cohnstein^{39, 42}), v. Regéczy²⁰⁰), Starling^{220, 221})).

Die Bedingung der Rücktranssudation ist, wie sich aus dem schematischen Versuche ergibt, das Überwiegen des Außendruckes (Gewebedruck, Gewebespannung) über den Blutdruck an irgendeiner Stelle des permeablen Anteiles des Gefäßsystems. Diese Bedingung tritt bei einer gewissen Steilheit des Druckgefälles ein. Unter Berücksichtigung der Strömungsrichtung des Blutes bietet jener Teil des Kapillargebietes, in dem die Venenwurzeln liegen, die günstigsten Bedingungen für die Rücktranssudation. Hier herrscht der niedrigste Blutdruck, und hier sind auch die Blutgefäßwandungen zart und permeabel.

Für die Beurteilung der Strömungsverhältnisse im Kapillargebiete kommt aber außer der Durchlässigkeit (Permeabilität) noch die Zartheit und Nachgiebigkeit der Kapillarwand in Betracht. Jeder extravaskuläre Druck stellt eine Belastung des Kapillarrohres dar (Landerer¹³¹)), die zu einer Änderung des Querschnittes führen muß, sobald die Kapillarwand nicht unverrückbar mit unbeweglichem Gewebe der Nachbarschaft verbunden ist. Ein solcher anatomischer Bau des Kapillarsystems ist im Tierkörper nicht realisiert. Auch im Knochengewebe finden wir in den blutgefäßhaltigen Haversschen Kanälen zwischen der Blutgefäßwand und der kompakten Knochensubstanz mehr oder minder reichliches Gewebe eingelagert.

Es ist also anzunehmen, daß die Weite der Blutkapillaren die Resultierende von zwei, die Lichtungen beeinflussenden Ursachen ist: dem Blutdrucke einerseits und dem Gewebedrucke andererseits (Landerer l. c.).

Diese Überlegung wird durch den weiteren Verlauf des schematischen Versuches passend beleuchtet.

Das Darmstück *ab* ist mit den beiden anderen Stücken *ma* und *bn* des Strömungsrohres durch starre Röhrchen verbunden und nur der Länge nach mehr oder minder stark gespannt. Es findet sich an demselben keine weitere Vorrichtung, die es vor einer Änderung des Querschnittes in dem einen oder dem anderen Sinne bewahren würde. Sobald nun der Druck im Manometer *M*₃ ansteigt, zeigt sich die Wirkung des steigenden Außendruckes in einer Formveränderung des permeablen und nachgiebigen Rohrteiles *ab* ausgeprägt. Dieses ist bei Beginn des Versuches, wo der Außendruck nahezu Null ist, weit und wird bei zunehmendem Außendrucke stets enger. Insbesondere wird an der Stelle *b* zur Zeit, als der Außendruck bereits höher als der bei *b* herrschende Innendruck geworden ist, die Verengerung am beträchtlichsten sein.

Die Nachgiebigkeit des permeablen Teiles des Strömungsrohres an der der Abflußöffnung näher gelegenen Stelle kann durch Einlegen einer Drahtspirale behoben werden. Für die Erläuterung des Flüssigkeitswechsels und des Gewebedruckes im Auge wurde eine derartige Einrichtung des Apparates von Birnbacher und Czermak²³) benutzt.

Die Folge dieser Verengung des Strömungsrohres bei b ist auch sofort an den Manometerständen ersichtlich. Da nämlich mit der Verengung an der Stelle b ein stauendes Moment für den Zufluß und eine Behinderung des Abflusses eingetreten ist, so steigt die Flüssigkeitssäule im Manometer M_1 und sinkt im Manometer M_2 . Im weiteren Verlaufe des Versuches kommt es zu einem totalen Verschuß des Rohrteiles ab an der Stelle b , da, wie früher erwähnt wurde, kein Ablauf der filtrierten Flüssigkeit durch das Röhrchen h_1 besteht. Die Fig. 5 gibt eine Übersicht über den Versuchsverlauf.

Die eingezeichneten Linien des Druckgefälles zeigen an, daß schließlich der Druck in $G=h$ (om) wird, wodurch die Flüssigkeitsbewegung im Strömungsrohre und die Filtration zum Stillstande gebracht ist.

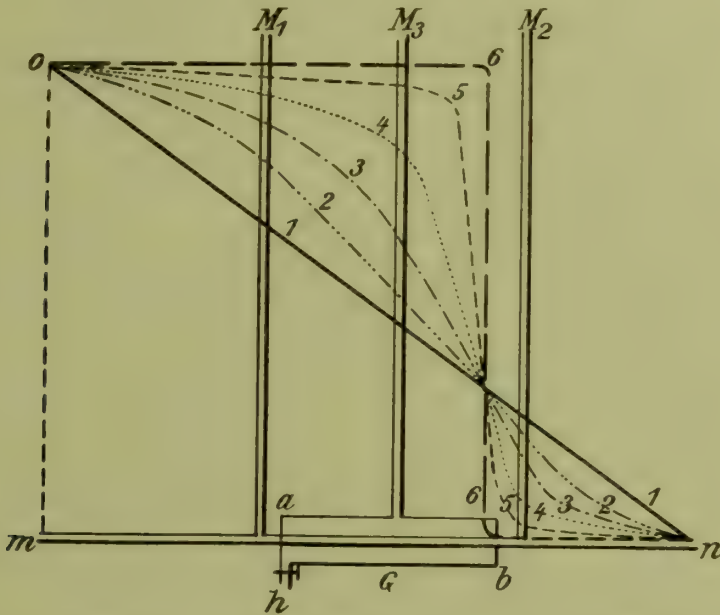


Fig. 5. Darstellung der Druckgefällsänderung unter dem Einflusse der im Kapillargebiete auftretenden Stauung.

Die Bezeichnungen sind wie in Fig. 2–4. on ist die ursprüngliche Druckgefällslinie bei unbehindertem Abfluß durch die Stelle b . Diese Druckgefällslinie $on = 1$ geht mit zunehmender Verengung des permeablen Schlauchteiles ab an der Stelle b sukzessive in die Druckgefällslinie 2, 3, 4, 5, und bei völligem Verschuß des Schlauches bei b in die Linie 6 über.

Die Bedingungen des Flüssigkeitsverkehrs zwischen den Blutkapillaren und dem Gewebe lassen sich somit, soweit sie auf Filtration beruhen, etwa in folgender Weise kennzeichnen.

In einem Strömungsrohre, dessen mittlerer Teil der Flüssigkeit den Durchtritt auf dem Wege der Filtration gestattet und dessen Wandungen nachgiebig sind, kann eine unbehinderte Strömung nicht stattfinden, sobald die durchfiltrierte Flüssigkeit nicht abfließen kann, sondern sich um das Strömungsrohr unter Druck ansammelt.

Allerdings muß erwähnt werden, daß zur Vereinfachung der Darstellung nur einer von vielen Fällen gewählt wurde, nämlich jener, in welchem die filtrierte Flüssigkeit aus dem Geweberohre G keinen Abfluß findet.

Das Wesentliche des Versuchsverlauf ist bedingt durch das Verhältnis der in der Zeiteinheit filtrierenden Flüssigkeitsmenge zu jener die in derselben Zeit,

auf dem Wege des direkten Abflusses oder durch Rücktranssudation in das Strömungsrohr mn das Geweberohr G verläßt. Es ergibt sich nach den bisherigen Erörterungen eine sehr einfache Beziehung dieser Flüssigkeitsmengen zueinander.

Nennen wir die Menge der filtrierten Flüssigkeit F und die Menge der aus dem Geweberohr sowohl durch direkten Abfluß bei h_4 , als auch durch Rücktranssudation abfließenden Flüssigkeit A , so kann sein: $F = A$, oder $F > A$. Der Fall, daß $F < A$ ist, kann im Beginn des Versuches nicht eintreten, da A selbst eine Funktion von F ist, und zwar ist der Druck, unter dem sich F im Geweberohr G ansammelt, die Triebkraft für den Abfluß der filtrierten Flüssigkeit aus G .

In dem hier der Einfachheit halber zuerst behandelten Falle ist die Voraussetzung gemacht, daß, abgesehen von der allenfalls bestehenden Rücktranssudation, $A = 0$ ist.

Es ist also nur der exzessivste unter vielen möglichen Fällen angenommen. Es ergibt sich aber sofort, daß eine unbehinderte Strömung im Rohre mn ohne Formveränderung des Rohrstückes ab und insbesondere ohne Verengung derselben an der Stelle b nur unter der Voraussetzung von $F = A$ stattfinden kann. In jedem anderen Falle, in dem F um einen beliebigen kleinen Wert größer ist als A , wird es zu einer Verengung bei b kommen. Da nun das Mißverhältnis zwischen A und F seinen Ausdruck in dem Verhältnisse der Druckwerte der filtrierten Flüssigkeit, d. i. Dr und des Innendruckes bei b , d. i. x_1 findet, so ergibt sich daraus, daß auch bei sonst gleichen Umständen die Mächtigkeit der Verengung von dem Verhältnis von $Dr : x_1$ abhängig ist. Dieses Verhältnis $Dr : x_1$ ändert sich aber, wie früher erörtert wurde, fortdauernd. Über den Verlauf der Änderung von $Dr : x_1$ gibt Fig. 5 eine Übersicht. Es erreicht im exzessivsten Falle die Differenz $Dr - x_1$ die Größe Dr , da bei völlig versperrtem Abflusse aus G am Ende des Versuches der Druck $x_1 = 0$ wird (Fig. 2 u. 5). Aber auch dann, wenn die Werte von x_1 niedriger sind als jene von Dr , ohne daß x_1 bis 0 sinkt, was immer dann der Fall ist, wenn die Flüssigkeit aus G abfließen kann, aber der Abfluß ungenügend ist, kommt es zu einer der Druckdifferenz $Dr - x_1$ entsprechend der allmählich stärker werdenden Verengung des Rohrteiles ab an der Stelle b , ohne daß x_1 , wie schon erwähnt, je den Wert Null erreichen und ohne daß Dr je bis zum Werte der verfügbaren Triebkraft H ansteigen würde.

Es ergeben sich im Verlaufe des Versuches Verschiedenheiten, je nachdem der Schlauch mehr oder weniger gespannt ist. So tritt bei mäßig gespanntem Schlauche die Verengung bei b nicht allmählich, sondern unter rhythmischem Auf- und Zuklappen des Darmrohres ein. Diese Erscheinung hat ihren Grund in der unvollkommenen Konstruktion des Apparates, bei der auf den allmählichen Übergang der zartwandigen Kapillaren in die dickwandigeren Venen keine Rücksicht genommen erscheint. Ersetzt man das Darmrohr durch einen Kautschukschlauch, dessen Wandstärke von beiden Enden gegen die Mitte zu allmählich abnimmt, so sieht man bei allmählicher Erhöhung des Außendruckes auch die Verengung des dünnwandigen Teiles des Kautschukschlaches allmählich eintreten. Die Verengung tritt auch in diesem Falle an der kritischen Stelle, d. i. am Abfließende des dünnsten Teiles des Kautschukschlaches, ein. Die Permeabilität wird in diesem letzteren Versuche durch kapilläre Glasröhrchen oder durch eine nadelstichfeine Öffnung im arteriellen Teile des Kautschukschlaches hergestellt (Klemensiewicz l. c.).

Wie schon früher erwähnt wurde, ist im Schema auf die elastischen Eigenschaften der Gewebe und auf die Begrenzung der Gefäßbezirke durch Haut-

oder Bindegewebsschichten u. dgl. keine Rücksicht genommen. In bezug auf diesen Punkt sei erwähnt, daß die Einführung elastischer und dem Druck *Dr* nachgebender Wandungen des Rohres *G* in das Schema nur eine Änderung im zeitlichen Verlauf des Versuches zur Folge hat (Koerner l. c., Klemensiewicz l. c.). Es wird eben ein Teil der filtrierten Flüssigkeit zur Dehnung der elastischen Wandteile des Rohres *G* aufgebraucht. Damit wird allenfalls die Schwellung des betreffenden Gewebes erörtert.

Im Schema wurde nur der eine Fall eines geradegestreckten zylindrischen und horizontal verlaufenden Rohres behandelt, während die Blutkapillaren nach allen Richtungen des Raumes verlaufen und in den einzelnen Gefäßgebieten beträchtliche Änderungen im Querschnitte des Strömungsrohres vorkommen.

Was die Lage des Strömungsrohres anbelangt, so kann das Schema leicht in der Art eingerichtet werden, daß das Rohr *mn*, oder mindestens der Rohrteil *ab* samt dem Geweberohre *G* eine senkrecht nach aufwärts, oder eine senkrecht nach abwärts gerichtete Lage einnimmt.

In beiden Fällen erleiden die Versuchsergebnisse keine Änderung, da die hier in Betracht kommenden hydrostatischen Druckdifferenzen für alle Stellen des Rohrteiles *ab*, die im gleichen Niveau liegen, außen und innen die gleichen sind (Koerner, Klemensiewicz). Was die Querschnittsverhältnisse anlangt, so wird allgemein angenommen, daß im Kapillargebiete der Querschnitt der Strombahn am größten ist. Die von den Arterienenden beginnende und an den Venenwurzeln endende Erweiterung ist nach den Angaben der Anatomie und Histologie in verschiedenen Gefäßbezirken eine verschiedene. Nicht nur durch die Weite und Länge, sondern auch durch die Art der Ramifikation wird der im Kapillargebiet herrschende Widerstand beeinflusst. Während z. B. in den Lungenalveolen die Arterie sich unmittelbar in ein Netz weiter Kapillaren auflöst und ähnliche Verhältnisse auch im Kapillarsystem der Leberläppchen bestehen, gibt es andere Gefäßbezirke, in denen das Kapillargebiet sich aus vielfachen Ramifikationen der Arterien entwickelt. Über diese Verhältnisse finden sich in der Literatur nur sehr spärliche Nachweise. Die verschiedenen Typen von Gefäßsystemen, die in bezug auf Verzweigungen und Querschnittsverhältnisse verschiedene Organe und Gewebe zeigen, können im Schema nur insofern berücksichtigt werden, als der Rohrteil *ab* verschieden lang gewählt oder aus Darmschläuchen verschiedenen Querschnittes verfertigt werden kann. Da die Realisierung der Verzweigungen nicht leicht durchführbar und für die Erörterungen auch überflüssig ist, so hat man die Strömungsbedingungen unter Zugrundelegung möglichst einfacher Verhältnisse analytisch zu behandeln. Es wird dabei die Voraussetzung gemacht, daß alle Widerstandsänderungen, die durch eine Änderung des Querschnittes oder durch Krümmungen im Verlaufe des Strömungsrohres bedingt sind, auf ein geradegestrecktes, zylindrisches und horizontal verlaufendes Rohr reduziert werden können. Eine im Verlaufe des Strömungsrohres vorhandene Erweiterung oder Verengerung, wobei Krümmungen als Verengerungen zu betrachten sind, kann durch ein Rohrstück von gleichem Querschnitte, wie ihn Anfangs- und Endteil des Strömungsrohres besitzen, ersetzt gedacht werden. Es wird sich dabei nur darum handeln, daß die Längen dieser Ersatzstücke entsprechend gewählt werden. An Stelle eines mit Erweiterung versehenen Strömungsrohres tritt dann ein kürzeres und an Stelle einer im Verlaufe verengten ein längeres zylindrisches Strömungsrohr. Die Längen der reduzierten

Rohrstücke sind nach den Widerständen bzw. den Abflüßmengen zu berechnen.

Eine ausführliche Darstellung der Reduktionsmethoden und der Bestimmung des Druckgefälles für Strömungsrohre mit ungleich weiten Abschnitten, sowie die Berechnung der Druckhöhen für die vertikale Stellung des Strömungsrohres findet sich bei Koerner l. c. und Klemensiewicz l. c. Nr. 113, S. 70ff.

Die mit Hilfe dieses Schemas entwickelten Strömungs- und Abflußbedingungen sind für die Erörterung gewisser Erscheinungen des Ödems und Hydrops aber auch für die Analyse des normalen Flüssigkeitsverkehrs von Wichtigkeit. Schon früher wurde erwähnt, daß jede Behinderung des Abflusses der filtrierte, also extravaskulär angesammelten Flüssigkeit ein Stauungsmoment für die Strömung der Flüssigkeit im Strömungsrohre ist.

Die Abfuhr der filtrierte Flüssigkeit kann entweder durch Rücktranssudation in die Blutbahn oder durch das Gewebe in die Lymphbahn erfolgen.

Es ergibt sich also, daß das auf Seite 366 geschilderte Verhältnis von $F:A$ (Filtrationsmenge zu Abflußmenge) bestimmend für den Flüssigkeitsverkehr zwischen Blut- und Lymphbahn ist.

Alle Umstände, welche geeignet sind, die Filtrationsgeschwindigkeit zu vermehren und damit F zu vergrößern, und alle Umstände, die die Abflußmenge A vermindern, werden zu Erscheinungen führen, die durch den schematischen Versuch gekennzeichnet sind. Wenn wir eine Reihe solcher Umstände betrachten, so finden wir als wirksame Faktoren für eine Steigerung von F folgende:

1. Eine Erhöhung der Druckdifferenz zwischen dem Blutdrucke in den Kapillaren und der Spannung im Gewebe. Maßgebende Faktoren dafür sind vor allem die Erhöhung des Blutdruckes im Kapillargebiete:

a) Durch Erhöhung der Triebkraft im Gebiete der blutzuführenden Gefäße, also Steigerung des Blutdruckes im Gebiete der kleinen Arterien (Arteriolen).

b) Erhöhung des Kapillardruckes durch Stauung im Gebiete der blutabführenden Gefäße (Venen).

c) Verminderung der Spannung der Gewebeflüssigkeit.

Unter diesen drei Faktoren scheint die Stauung im Venengebiete wegen des gänzlichen Wegfalles jeder Rücktranssudation den mächtigsten Einfluß auf die Vermehrung der Filtrationsgeschwindigkeit auszuüben.

2. Einen bedeutenden Einfluß auf die Größe von F hat die Filtrationsfläche, und zwar:

a) nach ihrer Größe,

b) nach ihrer Permeabilität.

Die Filtrationsfläche ist gegeben durch die Länge und den Querschnitt des Kapillargebietes. Der letztere unterliegt unter normalen Verhältnissen gewissen Schwankungen, die aber hauptsächlich von den Schwankungen des Blutdruckes abhängig sind. Die Permeabilität der Kapillarwand verschiedener Gefäßbezirke darf auch unter normalen Verhältnissen als verschieden betrachtet werden. Es ist aber kein Anlaß vorhanden, anzunehmen, daß in ein und demselben Kapillargebiete unter normalen Verhältnissen so beträchtliche Änderungen der Permeabilität vorkommen, daß dadurch die Filtrationsgeschwindigkeit beeinflusst würde.

Es wird hier zwischen Filtrationspermeabilität und Diffusionspermeabilität (Klemensiewicz¹⁹) zu unterscheiden sein. Daß unter normalen Verhält-

nissen Änderungen der Diffusion vorkommen können, soll nicht geleugnet werden, da sowohl Endothelzellen als Interzellularbrücken kolloidale Eigenschaften haben und daher das in der Wand und im Gewebe jeweilig herrschende Konzentrationsgefälle für die Intensität des Stoffaustausches maßgebend sein wird. Wir gehen auf diese Umstände, deren Wirksamkeit wir vorläufig nicht genauer zu beurteilen vermögen, nicht ein, da es sich hier nur um die Erörterung des Einflusses der Filtration handelt.

Dagegen unterliegt es keinem Zweifel, daß Änderungen der Filtrationsbedingungen unter pathologischen Verhältnissen auftreten. Insbesondere ist hier eine Änderung der Filtrationspermeabilität im Sinne erhöhter Durchlässigkeit als ein wirksamer Umstand für vermehrte Filtration angenommen worden. Eine Vergrößerung der Filtrationsfläche kommt unter krankhaften Verhältnissen fast immer vor. Auch in den einfachsten Fällen der experimentellen venösen Stauung kann bei längerer Dauer derselben ein Einfluß des behinderten Blutstroms auf die Permeabilitätseigenschaft der Kapillarwand nicht ausgeschlossen werden.

3. Einen wesentlichen Einfluß auf die Filtrationsgeschwindigkeit hat außerdem die Natur der Strömungsflüssigkeit, des Blutes. Hier kommt wesentlich die mit dem wechselnden Wassergehalte wechselnde Viskosität des Blutes in Betracht. Unter der Voraussetzung, daß der Flüssigkeitsstrom, der unter dem Einflusse der hydrostatischen Druckdifferenz durch die Kapillarwand zustande kommt, aus feinsten kapillären Flüssigkeitsfäden besteht, wird dieser Faktor einer geänderten Viskosität (Oberflächenspannung, Traube²³³⁻²³⁵) gewiß von Einfluß auf die Menge der durchgepreßten Flüssigkeit sein. Damit kommen wir auf ein Gebiet, welches die nahe Beziehung zwischen den Filtrations- und den sogenannten osmotischen Erscheinungen bei dem Vorgange der Transsudatbildung erkennen läßt, worauf später eingegangen wird.

Es soll nicht geleugnet werden, daß außer den genannten besonderen Einflüssen noch andere sein mögen, die eine Vermehrung der Filtrationsgeschwindigkeit bedingen, so z. B. die unter 1c einzureihende Gewebsmassage und Schröpfungsmethode.

Aus diesen Erörterungen ergeben sich ohne weiteres alle jene Umstände für Veränderungen der Filtrationsgröße, die sowohl unter normalen als auch unter krankhaften Verhältnissen vorkommen können. Normale Veränderungen treten als Funktion des vasoregulatorischen Systems, krankhafte als Folge einer verminderten Leistung desselben und aus anderen Ursachen auf.

Das Transsudationsschema (Koerner l. c., Klemensiewicz l. c.) haben wir als Grundlage für die Erörterung der Filtrationstheorie gewählt, weil es die Bedingungen des Flüssigkeitsverkehrs im Kapillargebiete, soweit derselbe auf Filtration zurückgeführt werden kann, am ausführlichsten erörtert. Dabei wurde hauptsächlich auf die Verhältnisse der Strömung im Strömungsrohr *mn* und auf die Druckverhältnisse Rücksicht genommen.

Auf die Bedingungen, unter denen sich der Abfluß der filtrierte Flüssigkeit aus dem Geweberohr regelmäßig gestaltet, also auf eine Untersuchung der hydrodynamischen Bedingungen des Lymphabflusses, zu denen sich das Schema ebenfalls eignet, wurde bisher nicht eingegangen.

Die Verhältnisse des Abflusses der in den Geweben angesammelten Flüssigkeitsmengen durch die Lymphbahn sind aber für die Pathologie des Lymphstromes von wesentlicher Bedeutung. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß der Druck, unter dem sich die Flüssigkeit im Geweberohr *G* ansammelt, die Triebkraft für den Abfluß der filtrierte Flüssigkeit nach außen darstellt.

Es handelt sich darum, in welcher Art die Abflußwege aus G dargestellt werden müssen, um für die Erörterung der Bedingungen des Lymphabflusses durch die Lymphgefäße der Tiere verwertbar zu sein. Ein Schema für die Untersuchung dieser Verhältnisse ist leicht zu realisieren. Ein solches Schema gibt Fig. 6 wieder. Die Lymphbahn wird durch ein Glasrohr dargestellt, das mit einem offenen Ende in das Geweberohr G führt und in die daselbst angesammelte Flüssigkeit eintaucht und dessen anderes, nach außen führendes Ende mit einem Hahne versehen ist. Wenn man, den Bau der größeren Lymphgefäße nachahmend, an Stelle eines starrwandigen Röhrchens den Anfangsteil des Abflußrohres aus einem Darmstück verfertigt, so wird man den natürlichen Verhältnissen damit näher kommen (Koerner). Es handelt sich dabei nicht um die im Gewebe selbst liegenden Spalten und Lücken des Gewebes, die, wie in der histologischen Einleitung erwähnt, dem Gewebe und nicht dem Lymphgefäßsysteme zuzuzählen sind. Auch die im Gewebe selbst liegenden, mit Endothel ausgekleideten klappenlosen Lymphkapillaren kommen hier weniger in Betracht. Alle diese Lücken und Räume des Gewebes sind so sehr von der Struktur und Anordnung der Gewebeelemente abhängig, daß ihr Füllungszustand durchaus von dem herrschenden Gewebedrucke abhängig ist. Es kann der Fall eintreten, daß unter krankhaften Verhältnissen Lymphräume (Lymphkapillaren) des Gewebes mächtig ausgedehnt oder komprimiert sind, je nach der Verschiebbarkeit der benachbarten Gebilde, und daß von Flüssigkeit erfüllte Spalten und Hohlräume im kranken Gewebe auftreten, die im normalen Gewebe überhaupt nicht bestehen. Die Interstitien des Gewebes folgen eben in ihrem Füllungszustande ganz dem Flüssigkeitsgehalte des Gewebes, und auch die Lymphkapillaren sind in dieser Hinsicht mehr passiv beteiligt. Das gilt aber nicht mehr von jenen Lymphgefäßen, die als größere, klappenführende Kanäle, meist im interstitiellen Stützgewebe liegend, ihren Inhalt den größeren Lymphgefäßen bzw. den Lymphdrüsen zuführen. Nur diese sind in bezug auf ihre Lagerung in leicht verschiebbarem Gewebe und in bezug auf die Nachgiebigkeit ihrer Wandungen durch ein Abflußrohr, das aus einem Stück Darm besteht, nachahmbar. Nur für diese kann auch ein Flüssigkeitsstrom in ihrem Innern in Betracht kommen, der nach hydrodynamischen Gesetzen zu beurteilen ist.

Stellt man sich den Lymphabfluß in der Weise vor, wie das die Fig. 6 andeutet, in der mit Hinweglassung des Strömungsrohres mit seinen Manometern nur das Geweberohr G und der aus einem Stück Darm bestehende Anfangsteil ab des hier horizontal gezeichneten Abflußrohres ac wiedergegeben sind, so lassen sich sofort die Bedingungen für die Flüssigkeitsbewegung in der Lymphbahn erörtern.

Wird durch h der Druck der filtrierte Flüssigkeit im Geweberohr G ausgedrückt, so sei nochmals hervorgehoben, daß dieser Druck $h = Dr$ in allen Querschnitten des Rohres G der gleiche ist, da eine nennenswerte Flüssigkeitsbewegung in diesem Rohre nicht stattfindet, wenn der Querschnitt von G im Verhältnis zu dem Querschnitte des Rohrteiles ab sehr groß ist.

Dieser Druck $h = Dr$ stellt aber für das Abflußrohr ac die Triebkraft dar, die analog der früher gegebenen Erörterung ein Druckgefälle erzeugen wird, das durch die Linie oc dargestellt sein mag. Da nun der Anfangsteil ab innerhalb des Rohres G gelegen ist, so wird derselbe von außen her in seinem ganzen Verlaufe durch den Druck $Dr = h$ belastet. Im Inneren herrscht nun im Rohre ac ein stetig abnehmender Druck, der bei freiem

Ausflüsse an der Stelle $c=0$ (Null) wird und bei b die Größe x zeigt. Die Druckdifferenz $h-x$ muß nun zu einer Verengung des Abflußrohres ac an der Stelle b führen. Die Überlegung ergibt, daß:

1. eine Vermehrung der Widerstände im Rohre ac die Bedingungen für den Abfluß günstiger gestalten wird;
2. daß jene Anteile des Abflußweges ac , welche im Gewebe liegen, also direkt dem Gewebedrucke ausgesetzt sind, entweder nicht komprimierbar oder möglichst kurz sein müssen, um den Abfluß zu garantieren.

Was die Vermehrung der Widerstände anbelangt, so sehen wir denselben im Bau der Lymphbahn realisiert. Der Klappenapparat und dessen Wirkung bei Muskelbewegungen, sowie die Einschaltung der Lymphdrüsen, die Anwesenheit von Lymphherzen bei manchen Tieren sprechen dafür, daß die Widerstände im Lymphgefäßsystem sehr beträchtlich sind. Im Schema Fig. 6

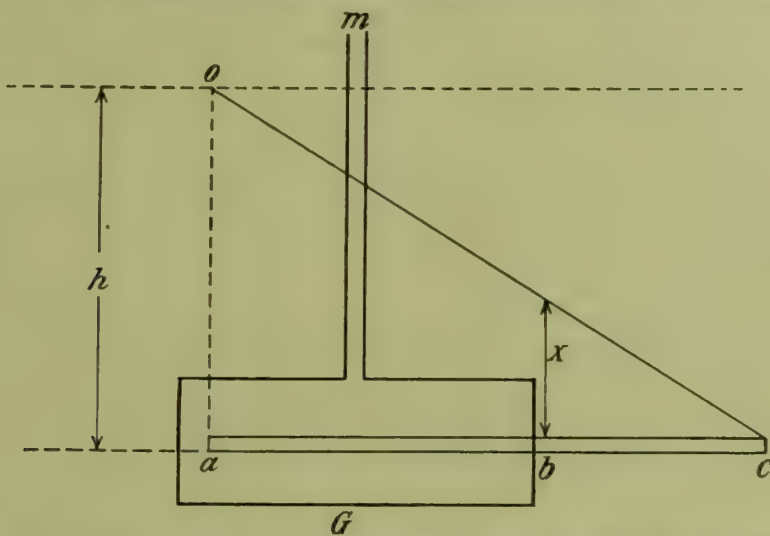


Fig. 6. Koerners Schema für den Ursprung der Lymphbahn im Gewebe.

Das Schema stellt die im Gewebe selbst verlaufenden Lymphkapillaren durch den aus nachgiebigem Materiale bestehenden Schlauch ac dar. Das Quellgebiet der Lymphbahn, die Gewebelücken, sind im Schema nicht realisierbar.

können diese Verhältnisse dadurch nachgeahmt werden, daß die Ausflußöffnung c auf die Niveauhöhe o gebracht wird.

Was den zweiten Punkt anlangt, so bezieht sich dieser auf den Bau und die anatomische Anordnung des Quellgebietes der Lymphbahn und der aus dem Gewebe austretenden Lymphkapillaren. Es hängt somit der Lymphabfluß mit dem Bau des Organs oder der Gefäßregion innig zusammen. Wenn z. B., wie am Hoden, die sämtlichen, im Bindegewebe verlaufenden Gefäße samt den Lymphgefäßen und Samenkanälchen in eine derbe Hülle (Tunica albuginea) eingeschlossen sind, so wird eine vermehrte Transsudation aus den Blutkapillaren sehr bald solche Bedingungen schaffen, daß bei starker Schwellung des Hodens der Lymphabfluß stark behindert ist, eine Erscheinung, die bei den Untersuchungen über den Einfluß der venösen Stauung auf den Lymphabfluß aus dem Hoden des Hundes tatsächlich beobachtet wurde (Ludwig und Tomsa¹⁵⁶).

Der schematische Transsudationsversuch wurde auch am tierischen Gefäßsystem selbst ausgeführt. Jeder sogenannte Durchleitungsversuch, bei

dem bei kleineren Tieren die Durchleitungsflüssigkeit von der Aorta aus unter dem mittleren normalen Aortendruck in das Gefäßsystem eingeleitet wird, eignet sich zur Prüfung der am Schema gewonnenen Resultate. Bei solchen Versuchen wird der Druck an der Stelle des Einlaufes in die Arterie und außerdem an der Lymphbahn, beim Frosche z. B. in der Aorta und in einem Hauptlymphsacke, manometrisch gemessen.

Im Venensystem läßt sich bei kleineren Tieren der Druck nicht leicht messen, ohne ein stauendes Moment einzuführen. Dagegen kann die Abflußmenge aus der Blutbahn, bei freiem Abflusse aus dem eröffneten rechten Vorhof, bestimmt werden. Der Verlauf solcher Versuche zeigt eine völlige Übereinstimmung mit den Versuchen am Schema, sobald die Lebenseigenschaften der Gefäße und Gewebeelemente ganz oder teilweise geschwunden sind. Auch die stoffliche Verschiedenheit der zu der Durchleitung verwendeten Flüssigkeiten (Kochsalzlösung, defibriniertes Blut, Blutserum, Milch) ändert nur den zeitlichen Verlauf des Versuches und die Abflußmengen (Glax und Klemensiewicz¹¹³)).

Daß bei diesen Durchleitungsversuchen auch möglichst frische Tiere verwendet wurden, deren entblutetes Gefäßsystem im Beginne des Versuchs noch annähernd normal war und erst im späteren Versuchsverlaufe auch bei Verwendung artfremden Blutes nach und nach seine Lebenseigenschaften einbüßte, sei nur nebenbei erwähnt.

Auch an isolierten Organen wurden solche Durchleitungsversuche mit dem gleichen Erfolge ausgeführt.

Notwendige Bedingung für einen derartigen Verlauf des Versuches am tierischen Gefäßsystem, wie er am Schema sich zeigt, ist eben der Verlust der sogenannten vitalen Eigenschaften des Gefäßsystems.

Unter diesen vitalen Eigenschaften ist auch das vasomotorische Nervensystem inbegriffen (Klemensiewicz). Dem vasomotorischen Nervensystem, von dem in neuester Zeit auch eine Beeinflussung der Venen und Lymphgefäße angenommen wird, scheint ein wesentlicher Einfluß auf den normalen Säfteverkehr im Gebiete der kapillären Blutgefäße zuzukommen. Bei der außerordentlichen Empfindlichkeit dieses neuromuskulären Apparates, dem die verschiedensten reflexauslösenden, sensiblen und sekretorischen Fasern zuzurechnen sind, wird es verständlich, daß er hinsichtlich der Zufuhr und teilweise auch der Abfuhr von Stoffen für den Gewebestoffwechsel den Charakter eines trophischen Systems annimmt. Eine Schädigung seiner normalen Funktion kann krankhafte Erscheinungen im Gebiete des Flüssigkeits- und Stoffverkehrs zur Folge haben. Einzelne Tatsachen sind bekannt, die nur unter Zugrundelegung dieser Auffassung verständlich erscheinen (neurotische Ödeme).

Andererseits kann aber behauptet werden, daß außer dieser funktionellen Ursache auch morphologische, in der Änderung der normalen Beschaffenheit der Gefäßwand und des Gewebes liegende Ursachen zu krankhaften Störungen des Flüssigkeitsverkehrs führen können. Diese letzteren werden unter Umständen die weitaus beträchtlicheren, pathologischen Erscheinungen hervorzurufen vermögen. Das Transsudationsschema, welches hier erörtert wurde, geht auch von einer Voraussetzung aus, die am tierischen Gefäßsystem nicht, oder nicht immer realisiert zu sein braucht, nämlich von einer toten tierischen Membran, durch die die Filtration stattfindet. Es wäre aber ganz gefehlt, wollte man annehmen, daß die Erscheinungen, die der schematische

Versuch zeigt, nur dann am tierischen Gefäßsystem auftreten, wenn dasselbe bereits jeder Lebenseigenschaft beraubt sei. Ebenso wenig als das Ende des schematischen Versuches, die Verengerung des Rohrteiles *ab* bei *b*, nur dann eintritt, wenn der Ablauf der filtrierten Flüssigkeit aus *G* völlig abgesperrt ist, ebenso wenig tritt eine Flüssigkeitsansammlung in *G* nur bei einer abnorm durchlässigen oder krankhaft veränderten Gefäßwand ein. Die Richtigkeit dieser Anschauung wird durch das Experiment bewiesen.

Starke venöse Stauung, durch Absperrung aller Venen erzeugt, führt zu starker Transsudation, die, zum mindesten im Beginn der Stauung, durch eine normale Gefäßwand erfolgt und der hohen Druckdifferenz zwischen Blutdruck und Gewebespannung zuzuschreiben ist.

Eine wesentliche Stütze findet die Filtrationstheorie, deren positive Grundlagen in den Versuchen von Ludwig und in den fundamentalen Experimenten von Koerner und Klemensiewicz gegeben sind, in den Untersuchungen Landerers über die normalen Wechselbeziehungen zwischen dem Blutdruck in den Kapillaren und der Gewebespannung. Von der Messung der Gewebespannung ausgehend, wird deren Einfluß auf den Kreislauf im Gebiete der Kapillaren erörtert. Nach Landerer ist die Spannung im Gewebe von zwei Faktoren abhängig, dem Drucke der Gewebeflüssigkeit und der elastischen Spannung des Gewebes. Beide Größen sind meßbar und stehen zu dem Blutdrucke in den Kapillaren sowie zu der elastischen Spannung der Kapillarwand in Beziehung.

Wird mit *D* der Blutdruck, mit *E* die Elastizität der Kapillarwand, mit *D*₁ der Druck der Gewebeflüssigkeit und mit *E*₁ die elastische Spannung des Gewebes bezeichnet, so ergeben sich (in bezug auf die Gleichgewichtslage der Gefäßwand der Ref.) folgende Gleichungen:

$$D = E + D_1, \quad \text{I)}$$

an deren Stelle ohne weiteres zu setzen ist:

$$D = E + E_1, \quad \text{II)}$$

d. h. dem Blutdruck halten das Gleichgewicht die elastische Spannung der Kapillarwand und die elastische Spannung des Gewebes (Landerer¹³¹⁾).

Diese Untersuchungen über die Gewebespannung führten zu dem Schlusse, „daß das die Gefäße einschließende Gewebe, welches einen wesentlichen Teil des Blutdruckes trägt, in Verbindung mit der Spannung der Gewebesäfte nicht etwa bloß eine untergeordnete Bedeutung für die Strömung des Blutes in den Kapillaren hat, sondern geradezu eine physikalische Notwendigkeit für diese ist. Und ist dies zugegeben, so müssen vom Gewebe aus auch eine Reihe schwerwiegender physikalischer Einwirkungen auf die Zirkulation des Blutes innerhalb der Kapillaren erfolgen können“. (Landerer, l. c. S. 10.)

Der Druck, den die Flüssigkeit im Gewebe zeigt, wurde mittels einer einfachen Vorrichtung gemessen*) und in verschiedenen Organen verschieden hoch gefunden (Landerer).

Der Gewebedruck ist immer positiv und schwankt in ein und demselben Gewebe. Im Unterhautzellgewebe, an der Innenfläche des Oberschenkels zeigte sich ein Druck von 40—50 mm Wasser, in der Leber wurde der Druck

*) Eine Hohnadel, die durch einen Schlauch mit einer graduierten Burette in Verbindung steht und mit Kochsalzlösung gefüllt ist, wird in das Gewebe eingestochen und an dem Stande der Burette der Druck abgelesen. (Näheres im Original.)

einmal mit 40 mm, ein andermal mit 12—15 mm gemessen. In der Niere wurde der Druck mit 240 mm und in Sehnen mit 700 mm Wasser gemessen.

Diese Druckwerte ändern sich mit dem Blutgehalte der Gewebe in dem Sinne, daß Hyperämie mit Steigerung und Anämie, oder verminderte Blutfülle mit einem Absinken der Gewebespannung einhergeht (Landerer).

Auch die Versuche über die elastische Spannung der Gewebe und ihre Beziehung zum Blutdruck bilden eine Stütze der Filtrationstheorie, da dieselben zu dem Resultate führen, daß für die Flüssigkeitsspannung im Gewebe der Blutdruck von wesentlichem Einfluß ist.

Für die Erklärung der pathologischen Erscheinungen des Lymphstromes ist die Filtrationstheorie unentbehrlich, da sie eine ungezwungene und befriedigende Erläuterung gewisser Erscheinungen ermöglicht.

Anders verhält es sich mit der Verwertung der Filtrationstheorie für die Lehre von der normalen Lymphbildung.

Es wurde der Einwand erhoben, daß die Resultate von Versuchen mit toten tierischen Membranen nicht unmittelbar auf das Verhalten der lebenden Gefäßwand zu übertragen sei (Tigerstedt und Santesson²³¹). Die Richtigkeit dieser Anschauung muß zugegeben werden, und es unterliegt kaum einem Zweifel, daß die lebende Kapillarwand einen mehr oder minder beträchtlichen Einfluß auf die stoffliche Zusammensetzung des Transsudates hat. Dieser Einfluß der Kapillaren wurde von einzelnen Physiologen geradezu als eine sekretorische Tätigkeit der Kapillarendothelien aufgefaßt (Tigerstedt und Santesson²³¹), R. Heidenhain⁸⁴).

B. Die Sekretionstheorie von Heidenhain.

Als man für die Sekretbildung einzelner Drüsen den Nerveneinfluß erkannt und sich auch überzeugt hatte, daß die Absonderung in hohem Grade vom jeweilig herrschenden Blutdruck unabhängig sei, schien es ganz gerechtfertigt, die Filtrationstheorie von Ludwig für die Absonderungsvorgänge aufzugeben. Da nun die Lymphbildung, mit der Sekretion drüsiger Organe viel Gemeinsames zu haben schien, meinte man, daß auch sie nicht so sehr von der Filtration abhängt, sondern auf ebensolche zelluläre Vorgänge zurückzuführen sei, wie jene sind, die wir Sekretion nennen. Es sei gleich hier bemerkt, was die Physiologie uns im allgemeinen über die Sekretion lehrt. Wir kennen die Erscheinungen der Sekretion und die Bedingungen, unter denen sie auftritt. Auch die stoffliche Zusammensetzung der Sekrete und einiges über die morphologische Veränderung der sezernierenden Drüsenzellen während der Tätigkeit sind uns bekannt. Wenn wir noch erwähnen, daß die Wirksamkeit der Sekrete an die Anwesenheit bestimmter Stoffe gebunden ist, die entweder als Fermente oder Katalysatoren, oder als deren Vorstufen bezeichnet werden, und für sich oder in Gemeinschaft mit anderen Substanzen ihre spezifische Wirkung äußern, so geht daraus hervor, daß unsere Kenntnisse über die Erscheinungen und die Bedingungen der Sekretbildung sehr ausgedehnte sind, daß aber in bezug auf das Wesentliche des Vorganges noch Dunkel herrscht. Eine befriedigende Theorie der Sekretion gibt es nicht. Alles, was wir wissen, kann dahin zusammengefaßt werden, daß die absondernden Elemente einer Drüse spezifische Zellen sind, die in ihrem Innern jene Stoffe produzieren, denen das Sekret seine spezifische Wirksamkeit verdankt und die sie mit dem Sekretstrom nach außen abgeben.

Die Produktion der wesentlichen Sekretstoffe ist somit als ein intrazellulärer Vorgang aufzufassen. Auch die Resultate der morphologischen Untersuchung bekräftigen diese Ansicht, da Zellen, denen eine absondernde Tätigkeit zukommt, in ihrem Innern besondere Bildungen des Cytoplasmas (Sekretgranula) zeigen, die während der Absonderung nach außen (Sekretkapillaren) abgegeben werden (R. Heidenhain l. c.), Lavdowski¹³⁶), Langley¹³⁶), E. Müller¹⁷⁶), Biedermann²⁴)).

Das Wesen des Sekretionsvorganges liegt somit in der intrazellulären Erzeugung bestimmter Stoffe, von denen die Wirkung des Sekretes abhängt. Es ist dabei gleichgültig, ob die absondernden Zellen bestehen bleiben, wie das bei den meisten Drüsen der Fall ist (Leber, Speicheldrüse, Niere u. a.), oder ob sich die absondernden Zellen selbst in das Sekret umwandeln (Talgdrüse).

Eine derartige sekretorische Tätigkeit von Zellen wurde nun auch für die Lymphbildung angenommen und dieser Prozeß als ein sekretorischer Vorgang aufgefaßt.

Die dabei in Betracht kommenden sezernierenden Zellen sollten die Endothelzellen der Blutgefäße, und zwar nur die Endothelien der Blutkapillaren sein (Tigerstedt und Santesson²³¹), 1886; R. Heidenhain l. c.), 1891).

Der Beweggrund zur Aufstellung der **Sekretionstheorie** ist darin zu suchen, daß die Filtrationstheorie allein nicht ausreicht, um gewisse Erscheinungen des Lymphbildungsvorganges in befriedigender Weise zu erklären.

Tigerstedt und Santesson stützten sich dabei auf Filtrationsversuche an überlebenden tierischen Membranen, deren Ergebnisse bedeutend von denen an toten Membranen abweichen, und R. Heidenhain wies auf dem Wege der Rechnung nach, daß ganz kolossale Lymphmengen für den Stoffwechsel geliefert werden müßten, wenn die Nährstoffe nur durch Filtration vom Blutstrom geliepert würden. Es ist ein unbestreitbares Verdienst Heidenhains, darauf aufmerksam gemacht zu haben, daß die „Berieselungstheorie“ der Gewebe in ihrer Einfachheit zwar bestechend, aber durchaus nicht zur Erklärung der mannigfaltigen Erscheinungen bei der Lymphbildung ausreichend sei.

Heidenhain hat drei Reihen von Versuchen an Hunden angestellt, bei denen die aus dem Ductus thoracicus abfließende Lymphe gemessen und untersucht wurde.

In der ersten Reihe von Versuchen wurde der Einfluß des Blutdruckes auf die Lymphbildung untersucht. Änderung des Aortendruckes zeigte keinen eindeutigen Einfluß auf die Lymphbildung. Bei dem Absinken des Aortendruckes bis auf Null zeigte sich noch lange andauernder Lymphabfluß. Obturation der vena portae und insbesondere der vena cava inferior oberhalb des Zwerchfells beschleunigt den Lymphstrom aus dem Ductus thoracicus. Aus der zweiten Versuchsreihe erfahren wir, daß gewisse Stoffe, wie z. B. Krebsmuskel-, Blutegel- und Hundeleberextrakte, sowie Peptonlösungen u. a. in die Blutbahn eingespritzt, eine starke Vermehrung des Lymphstromes herbeiführen.

Nach der Einspritzung dieser Stoffe wird die Lymphe ungerinnbar, ihr Gehalt an organischen Substanzen nimmt zu, während der Salzgehalt gleich bleibt. Heidenhain erklärt die Wirkung dieser Stoffe, die er als Lymphagoga I. Ordnung bezeichnet, durch die Annahme, daß in den Wänden der Blutkapillaren Triebkräfte für eine vermehrte Lymphbildung ausgelöst werden,

oder, „um es anders auszudrücken, daß bei der Lymphbildung die Kapillarzellen eine sekretorische Tätigkeit entwickeln, welche durch das Lymphagogen gesteigert wird“.

Die dritte Versuchsreihe bilden Untersuchungen über die Lymphagoga II. Ordnung. Die Einspritzung von konzentrierten Lösungen kristalloider Substanzen, wie Zucker, Harnstoff und Salzen, in die Blutbahn bewirkt eine sehr bedeutende Steigerung der Lymphbildung. Gleichzeitig tritt eine Verwässerung von Blut und Lymphe auf, obgleich eine Steigerung der Harnabsonderung besteht. Heidenhain meint, daß diese Erscheinung nur durch Wasseranziehung der eingespritzten Substanzen aus den Organen zu erklären sei. Aber Heidenhain verwirft die rein physikalische Erklärung der Lymphbildung, denn er fand nach der Injektion konzentrierter Zuckerlösungen in das Blut ein solches Verhalten des wechselnden (abnehmenden) Zuckergehaltes der Lymphe, welches der Annahme eines Diffusionsprozesses seiner Meinung nach nicht entsprach. Die Versuchsergebnisse von Heidenhain wurden von vielen Forschern bestätigt. Manche stützten sich in bezug auf die Erklärung derselben auf die Sekretionstheorie (Weigert, Hamburger u. a.). Viele brachten sehr gewichtige Einwände gegen diese letztere vor. Die Berechtigung der Sekretionstheorie wird später noch zur Sprache kommen; hier sei nur erwähnt, daß nach unseren heutigen Kenntnissen über die innere Sekretion der Organe, deren morphologische Grundlagen im Kapitel II und III dieser Abhandlung bereits besprochen wurden, die Heidenhainsche Auffassung über die Beteiligung der Kapillarendothelien als Sekretionszellen, die auch von Tigerstedt und Santesson angenommen worden war, nicht mehr als befriedigend bezeichnet werden kann. Es wurde auch bald nach dem Auftauchen der R. Heidenhainschen Theorie die Behauptung aufgestellt, daß für den Fall der Annahme einer sekretorischen Tätigkeit von Zellen bei der Lymphbildung diese am ehesten den Zellen des Gewebes, nicht aber den Zellen der Blutgefäßwand zugeschrieben werden müsse (Klemensiewicz¹¹⁴).

Diese Auffassung hat auf Grund von Versuchen an Drüsen Asher^{9 u. 10}) ebenfalls betont und dafür die Bezeichnung „zellulärphysiologische“ Theorie der Lymphbildung (Tätigkeit der Organe) gewählt.

C. Die Diffusionstheorie.

(Transsudationstheorie.)

Die Versuche über die Strömung von Flüssigkeit in Röhren mit durchlässigen Wandungen ergaben Resultate, die die Beteiligung eines Filtrationsvorganges bei der Bildung von Ernährungstranssudat in tierischen Gefäßbezirken sehr wahrscheinlich erscheinen lassen.

Zum mindesten huldigen viele Forscher der Anschauung, daß der Filtrationsvorgang sowohl auf die Bildung der Gewebeflüssigkeit, als auch auf die Strömungsverhältnisse des Blutes in den Blutgefäßen einen mächtigen Einfluß ausübe, wenn auch zugestanden wurde, daß manche, besonders qualitative Erscheinungen des Säfteverkehrs nicht ohne weiteres durch die Filtrationstheorie erklärbar seien.

Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die früher besprochenen Filtrationsversuche und die aus deren Resultaten abgeleiteten Gesetze für die Strömung des Blutes und für Transsudatbildung ausschließlich zur Erläuterung des Säfteverkehrs und des Blutstromes unter krankhaften Verhältnissen dienen sollten.

Im Laufe der Entwicklung unserer Kenntnisse über die Lymphbildung unter normalen Verhältnissen hat sich herausgestellt, daß die Filtrationstheorie auch für diese Verhältnisse nicht bedeutungslos sei.

Auch die normale Physiologie kann für die Erklärung gewisser Erscheinungen des Säfteverkehrs der Filtrationstheorie nicht entbehren.

Gewisse Tatsachen auf dem Gebiete der Lymphbildung können aber durch die Filtrationstheorie nur mit Zuhilfenahme mehr oder minder wahrscheinlicher Annahmen über die Eigenschaften der Kapillarwand, resp. des Gewebes erklärt werden.

So müßte z. B. die verschiedenartige stoffliche Zusammensetzung der Lymphe verschiedener Körperregionen auf die Mitbeteiligung des Gewebes bei der Lymphbildung, eine Verschiedenartigkeit der Ernährungstranssudate auf die Beeinflussung des Filtrates durch das Filter und endlich die Verschiedenheit des venösen Blutes gegenüber dem arteriellen auf beide diese Faktoren zurückgeführt werden. So weit aber dürfen wir den maßgebenden Einfluß der Filtrationskräfte nicht willkürlich ausdehnen.

Wir haben eingangs die Notwendigkeit einer Unterscheidung der Lymphe von der Gewebeflüssigkeit und dieser von dem Transsudate erörtert.

Es wurde auch eine Erläuterung für diese drei Begriffe gegeben und damit die seinerzeit von Heidenhain, bzw. schon von Ludwig aufgestellte Begriffsbezeichnung erweitert und genauer bestimmt.

Diese Sonderung der drei, mit dem Blutstrom im Kapillargebiete in Beziehung gebrachten Säftemassen ermöglicht uns eine weitere Kritik der Theorien.

Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß die Filtrationstheorie in erster Linie, man könnte sagen ausschließlich, für die Transsudatbildung ausschlaggebend ist. Es handelt sich also bei Anwendung der Filtrationstheorie in dem gedachten Sinne gar nicht um die Erklärung der Lymphproduktion.

Der Mangel einwandfreier Methoden zur Gewinnung des primär aus dem Blute stammenden Transsudates bedingt es, daß Transsudatbildung, Bildung von Gewebeflüssigkeit und Lymphbildung unter einem abgehandelt wurden.

Es ist aber ersichtlich, daß diese Auffassung nur insofern Gültigkeit hat, als gewisse genetische Beziehungen zwischen diesen Körpersäften bestehen. Unter krankhaften Verhältnissen, unter denen oft große Mengen von Transsudat gebildet werden, wird die gelegentliche Gewinnung desselben keine unüberwindliche Schwierigkeiten bilden, wenn auch eine völlige Trennung des Transsudates von der Gewebeflüssigkeit nicht durchführbar ist.

Der letztere Umstand kommt aber für unsere Erörterungen gar nicht so sehr in Betracht, weil der krankhafte Transsudationsvorgang in quantitativer Hinsicht den Säftestrom so sehr beeinflußt, daß die stoffliche Zusammensetzung von Gewebeflüssigkeit und Lymphe, mehr als unter normalen Verhältnissen, von der Zusammensetzung des krankhaften Transsudates abhängig sein wird.

Wie schon eingangs erwähnt wurde, bildet sich unter normalen Verhältnissen aus dem Transsudate die Gewebeflüssigkeit deren Zusammensetzung durch den ana- und katabolischen Stoffwechsel des Gewebes bestimmt wird. Aus den Geweben dringt ein meist spärlicher Anteil der Gewebeflüssigkeit, d. i. jener, der nicht durch Rücktranssudation durch die Venen abfließt, in die Anfänge der Lymphbahn.

Unter krankhaften Verhältnissen kann bei massenhafter Transsudatbildung und bei herabgesetztem Stoffwechsel der Gewebe tatsächlich der Fall eintreten, daß aus den Lymphbahnen große Lymphmengen abfließen, wobei die Zusammensetzung der Lymphe jener des Transsudates nahezu oder völlig gleich ist.

Weil nun im Laufe der Forschung über die Quellen der normalen Lymphe die Tatsache überraschte, daß die Lymphe verschiedener Körperregionen eine verschiedene Zusammensetzung zeigte, und man der Anschauung war, daß durch eine Art Berieselung der Gewebe mit aus dem Blute stammender Flüssigkeit die Lymphe entstehe, so war man geneigt, außer den Filtrationskräften noch andere Energiequellen für die Bildung der Lymphe zu suchen.

Man hat auch zur Zeit, als Cohnstein⁴⁰⁻⁴²⁾ den Transsudationsprozeß auf ein Zusammenwirken von Filtration und Diffusion zurückzuführen suchte, noch immer die Lymphbildung und den Transsudationsprozeß als genetisch zusammenhängend, ja sogar als identisch betrachtet.

Cohnstein war es, der als erster auf das Verhängnisvolle der Identifizierung von „Gewebeblässigkeit“ und „Lymphe“ hinwies.

Er hat allerdings keinen Unterschied zwischen Transsudat und Gewebeblässigkeit gemacht, sondern läßt die letztere direkt aus dem Blute entstehen, indem sie durch die Kapillärwände hindurchtretend in die Räume der Gewebe übertritt.

Die Kräfte, welche den Durchtritt von Blutflüssigkeit durch die Kapillärwand bewirken, sind nach Cohnstein einerseits Druckunterschiede*) andererseits chemische Differenzen zwischen dem Kapillärinhalt und der Kapillärumgebung. Es sind also Filtrationsvorgänge und Diffusionsprozesse, die, sich gegenseitig beeinflussend, die Bildung der „Gewebeblässigkeit“ (nach Cohnstein) bewirken. Ein solches gleichzeitiges Ineingreifen von Filtrations- und Diffusionsvorgängen bezeichnet Cohnstein als Transsudation.

Für die Diffusionsvorgänge in der Kapillärwand sind die osmotischen Eigenschaften des Blutes und der die Blutgefäße umgebenden Gewebesäfte maßgebend. Die Feststellung des osmotischen Druckes der verschiedenen Körpersäfte berechtigt uns zur Annahme eines Flüssigkeitsstromes aus den Blutgefäßen, durch deren Wand in das benachbarte Gewebe.

Wir betrachten dabei mit Ostwald die **Diffusion** als eine Flüssigkeitsbewegung, die durch eine osmotische Druckdifferenz bedingt ist. Unter osmotischem Druck verstehen wir dabei jene Energie, deren Größe in der „wasseranziehenden“ Kraft eines in Wasser gelösten Stoffes seinen Ausdruck findet. Man hat diese Art der Diffusion auch Hydrodiffusion genannt zum Unterschiede von jener, bei der andere Lösungsmittel als Wasser in Betracht kommen. Soweit unsere Kenntnisse über die Bedeutung des osmotischen Druckes für den Säfteverkehr im Tierkörper heute entwickelt sind, wird die Hydrodiffusion als ein sehr wirksames Agens für die Erhaltung des Säftekreislaufs oder, wie ihn R. Höber trefflich bezeichnet, des „Lösungsstromes“ betrachtet.**)

*) Hier meint Cohnstein nur hydrostatische Druckdifferenzen.

**) Unter „Lösungsstrom“ versteht Höber⁹⁵⁾ jenen Strom von in Flüssigkeit gelösten Stoffen, der, an der inneren Oberfläche des Intestinaltraktes beginnend, seinen Weg in der Wand desselben, in die Blut- und Lymphbahn nimmt, dann von der Blut-

Ich habe hier absichtlich die anfänglich gebräuchliche, später wieder verlassene Bezeichnung der „wasseranziehenden Kraft“ für den osmotischen Druck gewählt. Der Grund für die Wahl dieser Bezeichnung liegt darin, daß die physikalisch-chemischen Theorien zur Erklärung des osmotischen Druckes hier nur kurz erwähnt werden können und mit dem gewählten Ausdrucke kein Präjudiz geschaffen ist.

Ob man nun der auf der van 't Hoff'schen Gastheorie aufgebauten Lösungstheorie von Ostwald huldigt, nach welchen die in den Lösungen vorhandenen Teilchen (Ionen) vermöge der ihnen eigenen Energien die osmotischen Erscheinungen hervorrufen sollen, oder diese Erscheinungen durch die Oberflächenspannung (Traube²³³⁻²³⁵), oder noch in anderer Weise (Thermodynam. Potential J. v. Laar¹²⁹) zu erklären sind, kommt für unsere Darstellung schon deshalb nicht in Betracht, weil wir in der biologischen Forschung eben erst daran sind, die fundamentalen Grundlagen für die Beteiligung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Stoffe beim Säfteverkehr zu schaffen.

Solche Grundlagen wurden durch die osmotischen Versuche von M. Traube²³⁶), Pfeffer¹⁹¹), de Vries²³⁶) u. a. gefunden, die den osmotischen Druck verschiedener Lösungen durch verschiedene Methoden direkt zu bestimmen trachteten. Dabei wurden von Pfeffer die von M. Traube zuerst hergestellten halbdurchlässigen, oder sog. semipermeablen Membranen benützt.

Semipermeable Membranen bilden sich an der Berührungsfläche der Lösungen gewisser Stoffe und besitzen die Eigenschaft, nur für das Lösungsmittel durchgängig zu sein.

Niederschläge, die sich beim Zusammenbringen von zwei Lösungen bilden und die an den Berührungsflächen der beiden Lösungen sich in Form von dichten Membranen ausscheiden, besitzen solche Eigenschaften, wenn man bestimmte Stoffe zur Herstellung der Lösungen benützt hat. So bilden sich Membranen bei Verwendung von Kolloiden und Kristalloiden, so z. B. 1) aus zwei Kolloiden: Gerbsäurelösung und Leimlösung, 2) aus einem Kolloid und einem Kristalloid: aus Gerbsäure und neutralem oder basisch-essigsauerm Bleioxyd, oder essigsauerm Kupferoxyd, oder aus Wasserglaslösung und essigsauerm Bleioxyd oder Kupferoxyd, 3) können auch aus Lösungen zweier Kristalloiden semipermeable Membranen ausgeschieden werden, wie z. B. die von Pfeffer in seinen osmotischen Zellen benützte Ferrocyankupfer-Membran, die durch die Berührung von Ferrocyankaliumlösung mit Kupfersulfatlösung entsteht (M. Traube).

Diese Membranen haben sich für die Erkennung einer Reihe wichtiger osmotischer Eigenschaften sehr verschiedener, in Lösung befindlicher Stoffe als besonders brauchbar erwiesen.

Pfeffer hat Membranen aus Kupfersulfat und gelbem Blutlaugensalz in Tonzellen hergestellt, so zwar, daß die Ferrocyankupfer-Membran sich im Innern der tönernen Wand der Zelle bildete und durch die feste Stütze der

bahn aus die verschiedenen Organe des Körpers durchrinnt, um entweder wieder in die Blut- und Lymphbahn zu gelangen, oder, wie in den Drüsen mit Ausführungsgängen, einen Seitenstrom in die letzteren zu liefern. (Höber, S. 318 ff.) Der Flüssigkeitsverkehr zwischen Blutkapillaren und umgebendem Gewebe bildet einen Teil dieses „Lösungsstromes“. Jener Anteil dieses Flüssigkeitsverkehrs, der gelöste Bestandteile des Blutes nach außen in das Gewebe führt, wäre als Transsudatstrom zu bezeichnen.

Porzellanerde für die Versuche, bei denen sich hohe Druckwerte entwickeln, hinreichend widerstandsfähig wurde*).

In solchen osmotischen Zellen, die mit einem Manometer versehen sind, kann der osmotische Druck von nicht zu konzentrierten Lösungen direkt gemessen werden. Als Maß desselben gilt die Höhe der Flüssigkeitssäule, der hydrostatische Druck, der sich in der zu messenden Lösung entwickelt, wenn diese durch die semipermeable Membran von dem Lösungsmittel (bei Pfeffer Wasser) getrennt ist. Die Drucke, die bei diesen Versuchen zu beobachten sind, erreichen sehr beträchtliche Werte. Sie hängen ab von der stofflichen Beschaffenheit der gelösten Substanz, von der Temperatur und von der Konzentration der Lösung.

Als Beispiele für die hohen Druckwerte und für die Verschiedenheit derselben bei Anwendung verschiedener Verbindungen dienen folgende, von Pfeffer gefundene Werte, für 1% Lösungen:

Rohrzucker	47,1 cm Hg.
Dextrin	16,6 cm „
Salpeter	178,4 cm „
Kaliumsulfat	192,6 cm „

Durch die Untersuchungen von de Vries, der lebende Pflanzenzellen als Osmometer benützte, wurde das Gesetz der Isotonie bekannt. Dieses Gesetz sagt aus, daß Lösungen gewisser Substanzen (Elektrolyte), die die gleiche molekuläre Konzentration haben, auch den gleichen osmotischen Druck zeigen.

Allerdings sind es nur gewisse Gruppen, innerhalb welcher dieses Gesetz von de Vries Gültigkeit hat. Diese Gruppen hat de Vries nach dem isotonischen Koeffizienten geordnet. Darunter versteht man nach de Vries jene ganze Zahl, die angibt, in welchem Verhältnisse die osmotischen Drucke von äquimolekulären Lösungen der Stoffe verschiedener Gruppen zueinander stehen.

Indem de Vries den isotonischen Koeffizienten für KNO_3 willkürlich mit 3 annahm, fand er für seine erste Gruppe:

Rohrzucker, Invertzucker, Traubenzucker, Äpfelsäure Weinsäure und Zitronensäure den isotonischen Koeffizienten = 2. Für die zweite Gruppe: NaNO_3 , KCl , NaCl , NH_4Cl , $\text{KC}_2\text{H}_3\text{O}_2$ den isotonischen Koeffizienten = 3, für die Salze der Alkalien mit je zwei Atomen Metall im Molekül (dritte Gr.) ($\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$, K_2SO_4 , K_2HPO_4 usw.) isoton. Koeffizienten = 4. Für die Salze der Alkalien mit je drei Atomen Metall im Molekül (vierte Gr.) isoton. K. = 5, für die Salze der Erdalkalien mit je einem Atom Säure im Molekül (MgSO_4) isoton. K. = 2 (fünfte Gr.), endlich für die Salze der Erdalkalien mit je zwei Atomen Säure im Molekül (sechste Gr.) isoton. K. = 4.

Aus diesen Versuchen leitete de Vries das weitere Gesetz ab, daß der isoton. Koeffizient eines Salzes die Summe der partiellen isotonischen Koeffizienten seiner Bestandteile darstellt. Dabei hat jede Säure und jedes Metall in allen Verbindungen den gleichen Partiarkoeffizienten.

*) Über die Herstellung von osmotischen Zellen zur direkten Messung des osmotischen Druckes, vgl. die Abhandlungen von M. Traube l. c., Pfeffer l. c., Adie¹⁾, ferner von Morse und Horn¹²⁾. Eine zusammenfassende Darstellung der hier besprochenen physikalischen Erscheinungen findet sich in R. Höber, E. Overton, Hamburger (Ionenlehre), (s. Literaturverzeichnis) u. Handbüchern der mediz. Physik.

Diese Partiarkoeffizienten sind:

$$\begin{aligned} \text{Für jede Atomgruppe einer Säure} &= 2, \\ \text{für jedes Atom eines Alkalimetalles} &= 1, \\ \text{für jedes Atom eines Erdalkalimetalles} &= 0. \end{aligned}$$

Die merkwürdigen Analogien, die sich auf Grund der Untersuchungen von van 't Hoff zwischen osmotischem Druck und dem Gasdrucke ergaben, führten zu einer Theorie der Lösungen, die auf jenen Tatsachen aufgebaut war, die sich aus den Versuchen von de Vries und Pfeffer auf Grund der Berechnungen van 't Hoffs ergeben hatten.

Es ist hier nicht der Ort, auf diese Theorien einzugehen, nur so viel sei erwähnt, als nötig erscheint, um zu wissen, weshalb die Methoden der Gefrierpunkts- und Siedepunktsbestimmung sich in diesem Forschungsgebiet der Medizin so brauchbar erwiesen haben.

Aus der Avogadroschen Regel erfahren wir, daß die Massen der Gase, die bei gleicher Temperatur und bei gleichem Drucke das gleiche Volumen einnehmen, sich wie ihre Molekulargewichte verhalten. Wählt man also Mengen der Gase die ihrem Molekulargewichte in Grammen*) ausgedrückt entsprechen, und untersucht ihr Volum bei 0° und einem Druck von 760 mm Hg, so nehmen sie alle den gleichen Raum von 22,42 Litern ein.

Erinnern wir uns an den konstanten Wert $\frac{P_0 V_0}{273}$ aus der Gastheorie, worin P_0 den Druck und V_0 das Volum bei 0° darstellt und 273 den absoluten Nullpunkt bedeutet. Dieser Wert wird für den oben erwähnten Fall:

$$V_0 P_0 = 760 \text{ mm Hg.} = 1 \text{ Atm. und}$$

$$V_0 = 22,42 \text{ Liter} = \frac{1 \times 22,42}{273} = 0,0821.$$

Dieser Wert $0,0821 = R$ heißt bekanntlich die Gaskonstante. Berechnet man für eine 1%ige Rohrzuckerlösung den Wert: $\frac{P_0 V_0}{273}$, so findet man für $P_0 = 0,652$, $V_0 = 34,2$ Liter da das Grammolekül = 342 gm ist,

$$\frac{P_0 V_0}{273} = \frac{0,652 \times 34,2}{273} = 0,0817 = r^{**}).$$

Es hat also die aus Pfeffers Experimenten berechnete Konstante r annähernd denselben Wert wie die Gaskonstante R .

Daraus ergibt sich, daß verschiedene Stoffe, die in der Menge von je einem Mol in 22,4 Litern Wasser gelöst sind bei 0° einen Druck von 1 Atm., (760 mm Hg) ausüben müssen. In der Tat stimmt diese Berechnung mit dem von Pfeffer für organische kristalloide Substanzen gefundenen Werte der osmotischen Drucke auffällig überein.

*) Gramme-Molekül oder Mol (Ostwald).

**) Der Wert 0,652 ist der Molengehalt von 22,42 Litern 1%iger Rohrzuckerlösung. Das Molekulargewicht des Rohrzuckers ist 342. Löst man 1 gm Rohrzucker in 100 gm Wasser, so vermehrt sich das Volum der Lösung auf 100,6 ccm. Eine 1% Rohrzuckerlösung enthält daher $\frac{1}{342}$ Mol in 100,6 ccm. In 22,42 Lit. einer solchen Lösung sind $\frac{22420}{100,6} \times \frac{1}{342} = 0,6516 = 0,652$ Mol Rohrzucker enthalten.

Ebenso findet man, daß äquimolekulare Lösungen, die in 1 Liter Wasser ein Mol der Substanz gelöst enthalten, sämtlich den Druck von 22,4 Atmosphären zeigen.

Wie schon früher erwähnt wurde, geht daraus hervor, daß in Lösungen von gleichem osmotischem Drucke (isosmotische oder isotonische Lösungen) sich die Mengen der gelösten Substanzen wie die Molekulargewichte verhalten.

Die Untersuchungen über den osmotischen Druck von Elektrolyten, deren Resultate von denen mit Nichtelektrolyten oft wesentlich abweichen, wurden durch die Entdeckung von Arrhenius⁷⁾ wesentlich gefördert. Es ist hier nicht der Ort, auf die schon von Faraday, Hittdorf und Kohlrausch bei ihren Untersuchungen über die elektrolytische Leitung gemachten Erfahrungen einzugehen. Nur so viel sei erwähnt, daß diese Forscher eine Spaltung der Moleküle in der Lösung annehmen, daß diese Teilmoleküle sich bewegen (Ionen) und dabei die Elektrizität mitführen. Daraus ergab sich der Schluß, daß die „Leitfähigkeit“ der Lösung eines Elektrolyten eine additive Eigenschaft ist, die sich aus der Leitfähigkeit seiner aktiven Teile, der Ionen, zusammensetzt (Dissoziation).

Arrhenius fand Tatsachen, die durch die Dissoziationstheorie zu der Anschauung führten, daß nicht alle Moleküle eines in Lösung vorhandenen Stoffes in Ionen gespalten sein müssen, daß vielmehr der Dissoziationsgrad von der Konzentration abhängig sei. Es wächst die Dissoziation mit zunehmender Verdünnung*).

*) Die Versuche, welche zu dieser Theorie führten, sind fast ausschließlich jene, die das Leitvermögen der Lösungen für den elektrischen Strom zum Gegenstande haben. Aus diesen Versuchen ergab sich die Möglichkeit, den Anteil der in Ionen gespaltenen Moleküle zu bestimmen. Dieser Anteil α wird aus der Leitfähigkeit der Lösung A_v und aus der Leitfähigkeit (Wanderungsgeschwindigkeit Hittdorf) der Kationen (l_K) und Anionen (l_A) berechnet. So zwar, daß

$$\alpha = \frac{A_v}{l_K + l_A} \text{ ist.}$$

Dieser Faktor α , der von Arrhenius als Aktivitätskoeffizient bezeichnet wird, ist für die Erläuterung der osmotischen Erscheinungen von der größten Bedeutung. Für die Berechnung des wahren osmotischen Druckes der Lösung eines Elektrolyten ergibt sich bekanntlich:

$$i = \frac{m + kn}{m + n},$$

worin m die Anzahl der unzerlegten, n die Anzahl der zerlegten und k die Zahl der Ionen, in die jedes zerlegte Molekül gespalten ist, bedeutet. Da nun $m + kn$ den tatsächlich ausgeübten osmotischen Druck darstellt und $m + n$ den osmotischen Druck bedeutet, den ein Elektrolyt in Lösung ausüben würde, wenn keine Dissoziation bestände, so ergibt sich, daß i das Verhältnis zwischen diesen beiden Größen darstellt.

Der numerische Wert von i kann gerechnet werden aus dem Faktor α , wofür Arrhenius die Formel: $i = 1 + (k - 1)\alpha$ angibt, wo k die Anzahl der Ionen angibt, in die sich jedes Molekül spalten kann (für $\text{ClNa} = 2$), und α aus der Formel

$$\alpha = \frac{A_v}{l_K + l_A}$$

gefunden werden kann. Dabei ist A_v direkt durch die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit zu messen, l_K und l_A sind in den Bestimmungen von Kohlrausch u. a. tabellarisch zusammengestellt. Ebenso läßt sich i aus der Gefrierpunktserniedrigung bestimmen, da $i = \frac{D}{1,85}$ ist, wobei D die gemessene Gefrierpunktserniedrigung und 1,85 die Gefrierpunktsdepression, die ein Molekül oder Ion, in Grammen ausgedrückt, in einem Liter gelöst bewirkt.

Die Tatsachen, welche durch die neueren Methoden der Bestimmung des Siedepunktes oder des Gefrierpunktes von Salzlösungen bekannt wurden und den zuerst aufgefundenen Gesetzen über die Osmose widersprachen, fanden durch die Dissoziationstheorie eine befriedigende Erklärung.

Die beiden eben erwähnten chemisch-physikalischen Untersuchungsmethoden fanden bald in der medizinischen Forschung eine ausgedehnte Verwendung.

Besonders die mittels des Beckmannschen Apparates*) ausführbaren Untersuchungen über die **Gefrierpunktserniedrigung** der Lösungen anorganischer und organischer Stoffe lieferten für die Bedeutung der Osmose im tierischen Säfteverkehr wichtige Resultate. Die Methode der Siedepunktbestimmung eignet sich für unser Problem der Transsudatbildung weniger, da die in Betracht kommenden Lösungen Kolloide enthalten, von denen einige bei Temperaturen, die tief unter den in Betracht kommenden Siedetemperaturen liegen, als irreversible Gele ausfallen (koagulieren).

Die Gefriermethode hat sich aber gerade ihrer verhältnismäßigen Einfachheit wegen als ein brauchbarer Ersatz für die schwierigen Methoden der direkten Bestimmung des osmotischen Druckes erwiesen, und wurde deshalb vielfältig zur Untersuchung des Blutes, der Gewebesäfte und der Ausscheidungen des tierischen Körpers verwendet.**)

Die Gefrierpunktserniedrigung (Δ) des arteriellen menschlichen Blutes ist unter normalen Verhältnissen eine Größe von nahezu konstantem Werte. Die Gefrierpunktserniedrigung des ganzen oder defibrinierten Blutes und des Blutserums stimmen dem Zahlenwerte nach miteinander überein. Nach Schoute²¹⁹⁾ bewegt sich diese Depression (Δ) des Gefrierpunktes bei normalen Nieren innerhalb der Werte von $-0,56^{\circ}\text{C}$ und $-0,58^{\circ}\text{C}$.

Diese Werte haben Gültigkeit für das arterielle Blut und für das Blut der peripheren Gefäße.

Versuche an Tieren haben ergeben, daß dieser Wert insofern konstant ist, als alle Einflüsse auf die Blutzusammensetzung, die geeignet sind, den osmotischen Druck des Blutes zu ändern und auch tatsächlich eine Änderung desselben herbeiführen, rasch ausgeglichen werden. Nach vielfältigen physiologischen und klinischen Erfahrungen ist diese Tatsache zum größten Teil auf die Leistungen der Nieren zurückzuführen. Die angeführten Werte von Δ gelten daher nur unter der Voraussetzung einer normalen Nierenfunktion.

Vergleicht man mit diesem Werte von Δ jenen anderer Körpersäfte, die für das Problem der Transsudation und für den Sekretionsprozeß in Betracht kommen, so findet man eine Reihe wichtiger Tatsachen.

Eine kurze Übersicht der Versuchsergebnisse verschiedener Forscher möge das Gesagte erörtern.

*) In Hamburger: Osmot. Druck- und Ionenlehre, Bd. I, S. 63 und 453 u. f. findet sich das Nötige über den Apparat und die bei den Untersuchungen einzuhaltenden Maßregeln.

**) Außer den beiden hier genannten Methoden der Bestimmung des osmotischen Druckes auf indirektem Wege erwähne ich noch die indirekten Methoden von de Vries, d. i. die plasmolytische Methode l. c., die Blutkörperchenmethode von Hamburger⁷⁴⁾ und die Hämatokrit-Methode von Gryns-Eykman und Köppe¹¹⁹⁾. (Vergleiche Hamburger: Osmotischer Druck und Ionen, Band I, S. 435.)

Blut der V. portae	$\Delta = -0,692^0$	} Hamburger l. c.,
Blut der V. hepatica	$\Delta = -0,722^0$	
Lympe d. Duct. thorac.	$\Delta = -0,622^0$	} Klemensiewicz ¹⁰⁹⁾
Lympe d. Duct. thorac.	$\Delta = -0,618^0$	
Peptonlympe	$\Delta = -0,630^0$	} Koranyi ²²²⁾ , Lindemann u. a.
Harn	$\Delta = -1,3$ bis $-2,30^0$	
Speichel (Chordareizg.)	$\Delta = -0,362^0$	} Fano und Bottazi ⁴⁸⁾ .
Speichel (Sympathic.)	$\Delta = -0,49^0$	
Menschl. Galle aus Fistel	$\Delta = -0,535^0$ bis $-0,615^0$	} Brand.
Leichengalle	$\Delta = -0,65$ bis $-0,92^0$	

Gewebeflüssigkeiten zeigen nach den Untersuchungen von Fredericq⁵⁷⁾, Sabbatani²¹¹⁾ u. a. eine stärkere Depression als das Blut. Es fanden diese Forscher im Mittel:

Δ für Blut	$= -0,57^0$
" " Muskel	$= -0,68^0$ bis $-0,82^0$
" " Leber	$= -0,79^0$ bis $-0,97^0$
" " Gehirn	$= -0,65^0$ bis $-0,72^0$
" " Milz	$= -0,70^0$ bis $-0,77^0$
" " Niere	$= -0,72^0$ bis $-0,94^0$
" " Lunge	$= -0,65^0$

Die Zerebrospinalflüssigkeit zeigt nach Zaniers älteren und nach den neueren Untersuchungen von Widal, Sicard und Ravaut²⁴²⁾ eine stärkere Depression als das Blut.

Zur Auswertung des osmotischen Druckes aus den Gefrierpunktsbestimmungen diene das Höber (l. c. S. 24) entnommene Beispiel für die Berechnung des osmotischen Druckes des Blutplasmas. Der Gefrierpunkt des menschlichen Blutplasmas beträgt im Mittel $-0,56^0$. Das Plasma ist danach bei der Gefriertemperatur eine Lösung vom Molengehalt i , d. i. $\frac{\Delta}{1,85} = 0,303$. Nach dem früher Gesagten (S. 382) entspricht dem Molengehalt 1 (in der Volumeinheit) bei 0^0 ein Druck von 22,4 Atmosph. Es ist demnach der osmotische Druck unter Berücksichtigung der absoluten Temperatur

$$\left(\text{Gay-Lussacs Zahl } \frac{1}{273} \right)$$

$$P = 22,4 \left(1 + \frac{1}{273} \times 37,5 \right) \times 0,303 = 7,72 \text{ Atm.}$$

unter der Voraussetzung der Konstanz des Molengehaltes des Blutes im Temperaturintervall 0^0 bis $37,5^0$.

Nach den Resultaten der Untersuchungen über den osmotischen Druck der tierischen Säfte, von denen das prinzipiell Wichtigste in kurzem hier mitgeteilt wurde, unterliegt es keinem Zweifel, daß dieselben für unser Problem, den normalen und krankhaften Flüssigkeitsverkehr zwischen Blut und Gewebe, eine Bedeutung haben.

Es wird zugegeben werden müssen, das eine osmotische Druckdifferenz zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit besteht. In bezug auf eine große Anzahl osmotisch wirksamer Substanzen ist diese Druckdifferenz eine derartige, daß ein Diffusionsstrom aus dem Blute in die Gewebe stattfinden kann. Ganz außer Zweifel scheint ein Hydrodiffusionsstrom in dieser Richtung durch den höheren osmotischen Druck der Gewebeflüssigkeit begünstigt zu werden.

Auch der Durchtritt von Elektrolyten durch die Kapillarwand der Blutgefäße kann ohne weiteres angenommen werden, wenn man der Wandung der Blutkapillaren nicht die Eigenschaft einer Niederschlagsmembran beimißt.

Auf die Eigenschaften der Kapillarwand werden wir später noch kurz eingehen müssen; hier sei nur so viel erwähnt, daß Überlegung und Tatsachen die Annahme einer Semipermeabilität der Blutgefäßwand als unzutreffend erscheinen lassen.

Die Durchlässigkeit der Kapillarwand für Elektrolytlösungen läßt aber sofort erkennen, daß durch diese Eigenschaft die Richtung des Diffusionsstromes eine Beeinflussung erfährt. Da diese von den osmotischen Partiardrücken der einzelnen, im Blute und Gewebe vorhandenen diffusiblen Stoffe abhängig ist, so ergibt sich bei dem Umstande, als im Gewebe höhere Gesamtkonzentration von osmotisch wirksamen Substanzen besteht wie im Blute, daß Elektrolyte aus dem Gewebe in das Blut übertreten können.

Die Eiweißkörper und alle im Blute und im Gewebe vorhandenen Kolloide kommen, ihrer kolloidalen Eigenschaft entsprechend, für die Erzeugung einer osmotischen Druckdifferenz nicht in Betracht, da sie in salzfreiem Zustand osmotisch nur unbedeutend wirksam seien. Das gleiche gilt für die Fette, die in wäßriger Flüssigkeit unlöslich, nur in Form einer feinen Emulsion (Suspension) für den Durchtritt durch die Kapillarwand geeignet und als solche osmotisch unwirksam sind sowie auch die im Blutplasma suspendierten körperlichen Bestandteile des Blutes (Erythrocyten, Leukocyten, Blutplättchen, Hämoklonen). Es ist damit ausgesagt, daß die Osmose, bzw. Diffusion nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse, soweit der Durchtritt der Lösungen durch die Gefäßwand für den Stoffaustausch in Betracht kommt, von Bedeutung ist, daß aber der Übertritt der Blutbestandteile in das Gewebe nicht ausschließlich durch osmotische Druckdifferenz bewirkt wird.

Allseitig anerkannt ist die Bedeutung der Hydrodiffusion für den Flüssigkeitsverkehr zwischen Blut und Gewebe, ebenso wird dem Diffusionsprozeß für den Durchtritt von Salzlösungen oder gewissen Ionen derselben ein maßgebender Einfluß zuerkannt. Immerhin herrscht aber in diesem Gebiete noch eine gewisse Unsicherheit, da mit den Erscheinungen des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe andere Probleme in Beziehung stehen, wie die Membranfunktion und die Eigenschaften der Kolloide, die noch der weiteren Durchforschung bedürfen.

Auch die Geschwindigkeit des Transsudationsstromes, die unter normalen Verhältnissen nicht unbedeutend zu sein scheint, läßt sich nicht in befriedigender Weise durch Diffusionsvorgänge erörtern, wenn diese allein und nicht auch chemische Bindungen und diesen verwandte Adsorptionskräfte, sowie hydrostatische Druckdifferenz für den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe herangezogen werden.

Ein anschauliches Beispiel für die geringe Geschwindigkeit des Diffusionsvorganges gibt ein schon von Graham angestellter Versuch, dessen Verlauf in der beigegebenen Fig. 7 graphisch dargestellt ist.

Die fünf Kurven zeigen den Verlauf des Konzentrationsgefälles der Lösungen verschiedener diffusibler Stoffe nach 14tägiger Andauer des Versuches. Fünf zylindrische Gefäße von etwa 1 Liter Inhalt wurden zunächst mit je 700 cm³ destilliertem Wasser beschickt und dann 100 cm³ einer 10%igen Lösung, einer der fünf, in der Figur angegebenen Stoffe, auf den Boden eines Zylinders mit fein ausgezogener Pipette unterschichtet. Die Höhe der gesamten Flüssigkeitssäule betrug ca. 127 cm. Die Gefäße wurden 14 Tage bei 10° C stehengelassen, und nach Ablauf dieser Zeit von oben nach

unten vorschreitend 16 Schichten, jede mit 50 cm^3 Inhalt abgehebert und deren Gehalt an fester Substanz bestimmt. In der Figur sind die Schichten in der Abszisse derart bezeichnet, daß 1 die oberste Schicht und 16 die unterste Schicht bedeutet. Die Konzentrationen sind als Ordinaten abzulesen.

Außer der mit verhältnismäßig einfachen Hilfsmitteln ausführbaren kryoskopischen Methode, die ein Urteil über die osmotischen Verhältnisse der Flüssigkeit gibt, hat man sich zur Untersuchung tierischer Säfte auch der Methode von Kohlrausch zur Bestimmung des elektrischen Leitvermögens bedient. Diese gibt ausschließlich ein Urteil über den Gehalt der Flüssigkeit an Elektrolyten. Über die Theorie und die Methodik geben die bekannten Handbücher der physikalisch-chemischen Methoden Aufschluß. Hier sei nur erwähnt, daß als Einheit der Leitfähigkeit jetzt allgemein das Leitvermögen eines Körpers (Hg) angenommen wird, von dem eine Säule von 1 cm Länge und 1 cm^2 Querschnitt bei 0° den Widerstand von 1 Ohm besitzt. Unter spezifischer Leitfähigkeit versteht man dementsprechend die Leitfähigkeit einer Substanz

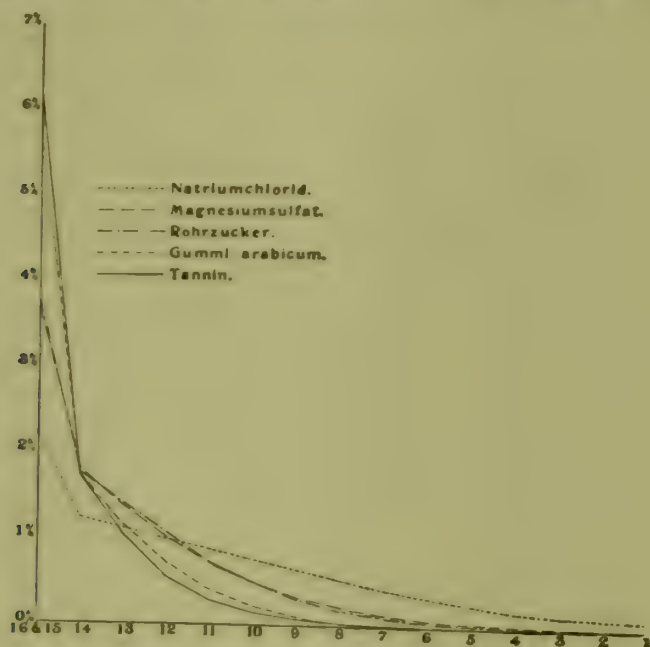


Fig. 7. Diffusionstafel (nach einer Tabelle von Overton).

(Lösung) in einer Schicht von 1 cm^2 Querschnitt und 1 cm Höhe (Länge). In medizinischen Abhandlungen ist fast ausschließlich die spezifische Leitfähigkeit angegeben. Die elektrische Leitfähigkeit A des Blutes schwankt nach Viola²³⁸⁾ zwischen 106,18 bis 119,12 (A in reziproken Ohm bei 25°C). Nach Rollett²⁰⁹⁾ besitzt das Blutserum eine Leitfähigkeit von 108,10 bis 111,77, das defibrinierte Blut 43,56 bis 57,14. Die angeführten Werte bedeuten $A_{(25)} \times 10^{-8}$, wenn sie auf Hg von 1 m Länge und 1 qmm Querschnitt bezogen werden, oder sie bedeuten $A_{(25)} \times 10^{-4}$, wenn sie auf einen Hg-Würfel von 1 cm^3 als Einheit bezogen werden; 25 ist der Temperaturindex.

Auf die Messungen des Brechungsvermögens und die Bestimmungen der Viskosität gehen die Handbücher von J. Traube u. a. näher ein.

D. Kritik der Lymphbildungstheorien und Ergänzungen.

Die beiden Theorien, welche als Filtrationstheorie und als Diffusionstheorie bezeichnet wurden, fußen auf physikalischen Grundlagen, die zum großen Teile wohl erkannt sind, wenn es auch noch fraglich erscheint, bis zu welchem Grade die durch physikalische Versuche gewonnenen Resultate und Gesetze auf die Physiologie des Säftestromes im menschlichen Körper an-

wendbar sind. Gegen diese beiden Theorien wendet sich die von R. Heidenhain aufgestellte **Sekretionstheorie**. Während nun die physikalischen Theorien hinreichend genau erforschte Gesetze über den Durchtritt von Flüssigkeiten durch Membranen für die Lehre von der Bildung des Transsudates anwenden, verweist uns R. Heidenhains Theorie auf eine vitale Leistung der Zellen des Endothelrohres. Wie schon früher erwähnt wurde, ist der Sekretionsbegriff von den Physiologen nicht in seine Elemente zerlegt, so daß wir ihn auf chemische und physikalische Grundlagen stellen könnten, sondern wir müssen uns mit einer biologischen Begriffsbestimmung begnügen, die nicht über das Stadium der Konstatierung gewisser Tatsachen hinausgeht, also von dem Ziele einer Definition auf exakter Grundlage noch weit entfernt ist. Die im Abschnitt IV gegebene Auseinandersetzung über die Verschiedenheit zwischen Transsudat, Gewebeflüssigkeit und Lymphe erleichtert eine kritische Darstellung. Auf dieser Grundlage wird es sofort klar, daß Lymphbildung und Transsudatbildung verschiedene Vorgänge sind. Wenn, wie hier vorausgesetzt wird, unter Transsudation nur der Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe verstanden wird, so erhellt daraus sofort, daß mit „Lymphbildung“ nur die Entstehung der durch die Lymphbahn aus den Geweben abströmenden Flüssigkeiten zu bezeichnen ist. Es unterliegt nun keinem Zweifel, daß, wenn auch den Endothelien der Blutkapillaren die anatomischen Merkmale sezernierender Zellen nicht zukommen (Klemensiewicz¹¹⁴), für die Zellen des Gewebes das geradezu angenommen werden muß. Von einigen Forschern wurde der experimentelle Nachweis geliefert, daß die Gewebe (Lymphdrüsen) bei dem Bildungsprozesse der Lymphe wesentlich beteiligt seien (Asher und Barbéra^{11, 13}). Da diese letzteren Erfahrungen über die Beteiligung der Gewebe beim Lymphbildungsprozeß von verschiedenen Seiten bestätigt und erweitert wurden (Koepppe¹²⁰, Hofmeister⁹⁷, Heidenhain l. c.), Asher und Erdely¹⁷), so kann die Ansicht von der wesentlichen Bedeutung der Gewebetätigkeit für die Lymphbildung als erwiesen betrachtet werden. Diese Anschauung hat man als zellulärphysiologische Theorie (Asher¹⁹) der Lymphbildung bezeichnet. Sie führt aus, daß die den Stoffwechsel beherrschenden Anteile des Gewebes, die Gewebezellen, für die Produktion der Lymphe wesentlich sind. Die protoplasmatischen Gewebezellen sowie deren funktionellen Derivate werden allgemein als der Sitz des wesentlichen ana- und katabolischen Stoffwechsels betrachtet. Sobald wir aber genötigt sind, die Zellen und ihre für die Funktion der Organe wichtigen Derivate als die Produktionsstätten der Lymphe zu bezeichnen, so dürfen wir mit Fug und Recht diesen Vorgang in eine Reihe mit dem Sekretionsvorgang stellen. Diese Ansicht hat bisher die meisten Anhänger gewonnen. Die eingangs gegebene Darstellung über die Beteiligung des Transsudats und der Gewebeflüssigkeit an der Lymphbildung wird durch die Annahme dieser Theorie nicht beeinträchtigt.

Wenn auch den Zellen des Gewebes der wesentlichste Anteil an der Bildung „spezifischer Stoffwechselprodukte“ zugeschrieben wird, so muß doch auch die Beteiligung der übrigen Gewebsanteile mit Einschluß der Gewebesäfte an der stofflichen Zusammensetzung der Lymphe von Bedeutung sein.

In diesem Sinne erscheint die Ansicht gerechtfertigt, daß die Lymphe als ein Produkt des Stoffwechsels, ähnlichen Vorgängen ihre eigenartige stoffliche Zusammensetzung verdankt wie die Sekrete beim Sekretionsvorgange. Da die elementaren Energiequellen des Sekretionsvorganges nicht erkannt sind, so er-

gibt sich für die Theorie der Lymphbildung aus dieser Auffassung nur eine Aufklärung über den Ort der Bildung der spezifischen Bestandteile jeder Lymphe. Es hat sich eben gezeigt, daß die Wand der Blutkapillaren nicht ausschließlich für die stoffliche Zusammensetzung der Lymphe verantwortlich gemacht werden kann, sondern daß diese auf einer sezernierenden Zelltätigkeit beruhe, deren Sitz nicht in der Wand der Blutkapillaren, sondern in den Elementen der Gewebe des Tierkörpers zu suchen sei.

Für die Frage der Lymphbildung trat mit der Annahme dieser Theorie die Eigenschaft der Kapillarwand mehr in den Hintergrund. Dagegen bleibt diese Eigenschaft für die Lehre von der Bildung des normalen und des krankhaften Transsudates von fundamentaler Bedeutung. Da aber die Transsudatbildung auch für die Lehre von der Lymphbildung von Bedeutung ist, so wird jede Transsudationstheorie ihren Einfluß auf die herrschenden Lymphbildungstheorien geltend machen.

Für die Transsudatbildung hat aber nach der im IV. Abschnitt gegebenen Erörterung über „Transsudat“, die Eigenschaft der Kapillarwand allerdings eine wesentliche Bedeutung.

Ein normales Transsudat, *sensu strictiori*, d. h. jene Flüssigkeit, welche nach dem Durchtritt durch die Wand der Blutkapillaren im Gewebe in unmittelbarer Nachbarschaft der Blutgefäße vorhanden sein muß, kann nicht frei von Beimengungen von Gewebeflüssigkeit oder Lymphe gesammelt werden. Jene Flüssigkeiten, die wir in den serösen Höhlen vorfinden und die wir als Transsudate zu bezeichnen pflegen, sind normalerweise nur in spärlicher Menge zu gewinnen und sind außerdem keine einfachen Transsudate der Blutgefäßwand, sondern Produkte der ganzen Serosa. Es erscheint daher von vornherein klar, daß aus den Eigenschaften der normalen Transsudate kein sicherer Schluß auf die Art ihrer Entstehung möglich ist. Für eine brauchbare Transsudationstheorie wird, unter Zugrundelegung der für den Transsudationsvorgang angenommenen Energiequellen, eine plausible Anschauung über Quantität und Qualität der normalen Transsudate erst dann aufgestellt werden können, wenn die Eigenschaften der Blutkapillarwand genau erkannt sein werden.

Die Filtrationstheorie beschäftigt sich hauptsächlich mit den Eigenschaften der „Durchlässigkeit“ und „Nachgiebigkeit“ (Zartheit) der Kapillarwandungen und entwickelt unter der Voraussetzung einer Druckdifferenz zwischen Blut und Gewebesaft zugunsten des ersteren, eine Reihe von physikalischen Gesetzen, welche für die Erklärung des Transsudationsvorganges, insbesondere in quantitativer Hinsicht, von fundamentaler Bedeutung sind. Für die Filtrationstheorie und ihre besonders durch die schematischen Versuche (Koerner l. c., Klemensiewicz l. c.) ermittelten Gesetze kommt die stoffliche Zusammensetzung des Transsudates wesentlich nicht in Betracht, obgleich, wie schon erwähnt wurde, die Existenz von Diffusionsvorgängen auch von den Vertretern der Filtrationslehre von vornherein zugegeben wurde.

Auf diese Energiequelle des osmotischen Druckes geht die Diffusionstheorie (Cohnstein³⁹), Starling²²⁶), Lazarus-Barlow¹³⁸) u. a.) ein. Es kommt bei dieser Theorie außer der Eigenschaft der Kapillarwand auch noch die Eigenart der beiden, diese Wand von außen und innen benetzenden Flüssigkeiten in Betracht.

Was nun die Eigenschaften der Kapillarwand anlangt, so haben schon die ersten osmotischen Versuche zu dem Schlusse geführt, daß die Wand der

Blutkapillaren die Eigenschaften einer semipermeablen Membran nicht besitzen kann, da sie außer der Diffusion von Wasser und von in diesem gelösten Salzen und salzähnlichen Stoffen (Elektrolyten), auch den in der Blutflüssigkeit im Zustande von Solen vorhandenen kolloiden Substanzen, ja sogar auch körperlichen, in der Flüssigkeit suspendierten Gebilden (Suspensionen, Emulsionen) den Durchtritt gestattet.

Es besteht also nur eine entfernte Ähnlichkeit zwischen den bei den osmotischen Versuchen verwendeten, semipermeablen, tierischen oder vegetabilischen Membranen und der Kapillarwand. Wesentlich scheint dabei auch die Inhomogenität der Kapillarwand zu sein, die es unwahrscheinlich erscheinen läßt, daß in allen Flächenelementen des Endothelrohres gleiche Diffusibilität in qualitativer und quantitativer Hinsicht herrsche.

Wenn uns auch die neuesten Versuche über die osmotischen Eigenschaften der im Blute und den Geweben vorhandenen Stoffe gelehrt haben, daß nicht nur der Verkehr des Wassers und der gelösten Kristalloide durch die Kapillarwand möglich ist, sondern auch Kolloide hindurchtreten, so verfügen wir doch noch nicht über eine Diffusionstheorie, die uns über den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe in befriedigender Weise aufklären würde.

Es wird neuerdings behauptet, daß auch den kolloidalen Stoffen des Blutes ein nicht unbeträchtlicher osmotischer Druck zukomme, der nicht von der Beimengung von Elektrolyten herrührt (Moore und Roaf¹⁷¹).

Der Gehalt an Elektrolyten ändert den osmotischen Druck der Kolloide, und zwar wirken Säure und Alkali steigend, während Salzzusatz im entgegengesetzten Sinne wirkt. Lillie¹⁴⁵) hat diese Verhältnisse für Gelatine und Eieralbumin in einem Osmometer mit Zelloidinmembran untersucht und gefunden, daß die Herabsetzung des osmotischen Druckes dieser Kolloide eine Funktion der Anions und Kations ist. Auch durch Gefrierpunktsbestimmungen an verdünnten Gemischen eines Elektrolyten und eines Nonelektrolyten wurden bemerkenswerte Beziehungen dieser Körper zueinander aufgedeckt. Es zeigte sich, daß das Δ des Gemisches kleiner sei als die Summe der Δ jeder einzelnen Komponente. Die Ursache dieser Erscheinung liegt in dem Absinken der Dissoziation des Elektrolyten auf Zusatz eines indifferenten Nonelektrolyten (Tezner²²⁹). Auch die Diffusionserscheinungen zwischen Serumeiweiß und verschieden konzentrierten Kochsalzlösungen, bei denen das Serum das Bestreben zeigt, seinen Kochsalzgehalt zu vermehren (Oker-Blom^{184, 185}), sind für die Physiologie des Saftstromes von Bedeutung.

Wie wichtig die Forschungsergebnisse auch sein mögen, so läßt doch eine Kritik derselben erkennen, daß zwischen diesen Resultaten und den Vorgängen im Tierkörper eine Übereinstimmung in quantitativer Hinsicht nicht erwartet werden darf, solange man nicht Membranen von genau den gleichen Eigenschaften wie die lebenden Membranen herstellen kann. Qualitativ lassen sich aber, wenigstens die Resorptionsvorgänge, unter Leitung der Gesetze vom osmotischen Gleichgewichte verfolgen (Oker-Blom). So wie für Resorptionsvorgänge, sei es, daß diese im Darmrohr (Heidenhain⁸⁸), oder in serösen Höhlen (Starling und Tubby²²¹) u. a.) untersucht werden, hat auch für den Transsudationsvorgang die Membranfunktion eine wesentliche Bedeutung.

Von solchen physikalisch-chemischen Problemen, deren Bedeutung für den Stoff- und Flüssigkeitsverkehr im Tierkörper zweifellos, aber durchaus nicht geklärt ist, handeln auch die Untersuchungen von M. Fischer⁴⁹), die aber trotz der Wichtigkeit, die ihnen von einer Seite beigelegt wurde, (Einleitung von W. Ostwald) durchaus

keinen wesentlichen Fortschritt bedingen, da vieles vorher schon von E. Mayr¹⁶⁷⁾ und Oker-Blom^{184, 185)} systematisch klargelegt war und die Resultate der Fischerschen Versuche in einer den Tatsachen widersprechenden Einseitigkeit zur Erklärung des Ödems herangezogen werden.

VI. Die Kapillarwand und die Membranfunktion.

Bedeutung der Kapillarwand. Lymphen verschiedener Gefäßregionen. Preßsäfte, Gleichartigkeit der Transsudate oder Verschiedenheit derselben. Verschiedenheit der anatomischen Anordnung und des histologischen Baues der Kapillargefäße. Physikalische Eigenschaften. Zanggers Versuche und Anschauungen. Kolloid-Modifikation als Bausteine der Kapillarwand. Schlußfolgerungen.

Wenn wir die Bedeutung der Kapillarwand für die Transsudation, bzw. für den Gewebestoffwechsel und die Lymphbildung erörtern wollen, so finden wir gerade in den Forschungen der Neuzeit eine Reihe von Hinweisen auf die Eigenschaften der Membranen, die geeignet erscheinen, die einfache Vorstellung, die man früher notgedrungen gewonnen hatte, wesentlich umzugestalten.

Man war gewohnt, das Endothelrohr der Blutkapillaren im wesentlichen als eine Begrenzung des Blutstroms zu betrachten, die vermöge der Zartheit der Zellschicht den Austausch von Stoffen zwischen Blut und Gewebe gestatte. Die unbefriedigende Einfachheit dieser Anschauung war vermutlich der Grund für die von Heidenhain (l. c.) aufgestellte Sekretionstheorie, die ein Resultat seiner Erfahrungen über die Sekretbildung in drüsigen Organen war. Heidenhain hatte erkannt, daß die Lymphbildung ein komplizierter Vorgang sei, und war der Meinung, daß die wesentliche Quelle der Lymphe in der sezernierenden Tätigkeit der Kapillarendothelien zu suchen sei. Wenn nun auch von den meisten Physiologen die Sekretionstheorie im strengen Sinne Heidenhains nicht anerkannt wird, so ist doch gegen die Auffassung der früher erwähnten zellulärphysiologischen Hypothese, die das Gewebe als den wesentlichen, wenn auch nicht ausschließlichen Faktor für die Lymphbildung betrachtet, kein Einwand erhoben worden.

Trotz der Ablehnung der Sekretionstheorie Heidenhains für die Lymphbildung bleiben aber die gleichen Erwägungen und Bedenken für die Transsudatbildung bestehen.

Für die Bildung des Transsudates kommen zweifellos alle Eigenschaften des Kapillarrohres und der Blutgefäße in den Organparenchymen in Betracht, die unter Berücksichtigung der früher erörterten Theorien geeignet erscheinen, den Säfte- und Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe zu beeinflussen. Die bekannte Tatsache, daß die Lymphen verschiedener Gefäßregionen keine gleichartige stoffliche Zusammensetzung zeigen, kann nach der geltenden Ansicht über die Hauptquelle der Lymphbildung nur als ein Beweis dafür gelten, daß die von den Geweben stammenden Stoffwechselprodukte der verschiedenen Körperregionen eine, nach der Funktion der Organe und nach den Tätigkeitszuständen derselben wechselnde Zusammensetzung besitzen müssen, eine Vermutung, die insbesondere durch die chemische Analyse der Preßsäfte von Organen hinreichend gestützt erscheint.

Für die Theorie der Transsudatbildung läßt sich aus den geschilderten, die Lymphbildung beeinflussenden Momenten kein unmittelbarer Schluß ziehen. Es sind aber zwei Möglichkeiten vorhanden, die vom Gesichtspunkte jeder der besprochenen Theorien aufgestellt werden können.

Eine derselben würde darin liegen, daß die Transsudate aller Körperregionen, so wie sie vom Blutkapillarsystem geliefert werden, gleichartige Zusammensetzung zeigen; die zweite würde eine Verschiedenheit der Transsudate verschiedener Gefäßbezirke annehmen.

Die Gleichartigkeit der Transsudate aller Gewebe setzt eine morphologische und funktionelle Gleichheit der Blutkapillaren aller Gefäßbezirke voraus.

Eine solche besteht unseres Erachtens nicht. Schon die anatomische Anordnung der Blutgefäße, die den spezifischen Organfunktionen angepaßt ist, läßt eine solche Auffassung nicht zu. Obgleich in der anatomischen Literatur nur sehr spärliche Daten über die Länge und Weite der verschiedenen Kapillargebiete aufzufinden sind und besondere, diese Verhältnisse ermittelnde Untersuchungen wurden, wie es scheint, nicht unternommen, so sind wir doch imstande, einige besonders auffällige Tatsachen festzustellen. Wir wissen, daß die Kapillaren der Lungenalveolen gegenüber den Kapillaren anderer Organe relativ weit sind, und daß die mittlere Länge des Kapillargebietes auf die Größe des Alveolus beschränkt ist. Auch der Verzweigungstypus der Alveolararterie ist ein besonderer, dem Bau des Organs angepaßt.

Im Gehirn finden wir ein Kapillarsystem von relativ geringerer Weite und größerer Länge. Ähnliche Unterschiede finden sich in dem Bau der Muskelblutbahn, gegenüber jener der Darmschleimhaut und der drüsigen Organe. Besondere Eigentümlichkeiten der Anordnung zeigen die Kapillarsysteme der Leber und der Nieren.

Außer der anatomischen Anordnung der Gefäßnetze verschiedener Organe bestehen auch morphologische Unterschiede im feineren histologischen Bau der Kapillarwand, obgleich in dieser Hinsicht unsere Kenntnisse noch spärliche sind. Wir kennen Unterschiede in der Größe und Form der Endothelzellen; in einzelnen Kapillargebieten ist ein ganz besonderer, einem Syncytium ähnlicher Zellbelag vorhanden (Leberkapillaren, Gefäßknäuel der Niere). S. Mayer¹⁶⁵⁾ hat auf Grund eigener Befunde aus der Literatur eine Reihe von Tatsachen zusammengestellt, die über die Eigentümlichkeiten verschiedener Kapillargebiete bekannt sind. Über diese histologischen Verschiedenheiten des Baues einzelner Kapillargebiete sagt V. v. Ebner: „Wenn die Histologie erwiesen hat, daß Funktionen verschiedener Muskeln und Drüsen auch ein wesentlich verschiedener Bau der Muskel- und Drüsenzellen zukommt, so scheint der Schluß gerechtfertigt, daß die Verschiedenheiten im Baue der Endothelien der Kapillarwandungen auch mit funktionellen Verschiedenheiten der betreffenden Kapillargebiete in Beziehung stehen, wenn wir auch im einzelnen nicht anzugeben vermögen, worin dieselben bestehen“ (l. c. III. Bd., S. 668).

Die Verschiedenheit der anatomischen Anordnung und der histologischen Struktur der Kapillaren verschiedener Bezirke drängt somit zur Annahme einer verschiedenartigen stofflichen Zusammensetzung der normalen Transsudate verschiedener Kapillargebiete.

Die anatomische Anordnung der größeren Blutgefäße arteriellen und venösen Charakters steht zwar in keinem unmittelbaren Zusammenhange mit der Bildung des Transsudates, beeinflußt aber dieselbe insofern, als der vasomotorische Apparat der kleinen Arterien der Regulator des im Kapillargebiete herrschenden Blutstromes ist.

Die histologische Struktur der Kapillarwand scheint aber einen beträchtlichen Einfluß auf die Zusammensetzung der normalen Transsudate zu haben. Ich erwähne hier nur die Bemerkungen Cohnsteins über die Hydro-

filtration: „Die chemische Zusammensetzung des Filtrates ist abhängig einerseits von der Zusammensetzung der filtrierenden Flüssigkeit, andererseits von dem Porenvolum der Filtrationsmembran. Ist das letztere so bedeutend, daß alle körperlichen oder gelösten Bestandteile der filtrierenden Flüssigkeit die Poren der Filtrationsmembran zu passieren vermögen, so ist die Zusammensetzung des Filtrates gleich derjenigen des Filtrans. Je kleiner jedoch die Poren der Filtrationsmembran sind, um so mehr werden die körperlichen (aufgeschwemmten) und die hochmolekulären gelösten Bestandteile des Filtrans zurückgehalten werden und im Filtrat fehlen“. (l. c. Ödem und Hydrops, S. 570).

Obgleich die Versuche über Filtration nur mit verhältnismäßig groben Filtermembranen angestellt wurden, deren Struktur mit der zarten Kapillarwand nicht vergleichbar ist, so kann doch die prinzipielle Frage nach der **Filtrationspermeabilität** der Kapillarwand in dem Sinne beantwortet werden, daß sie nicht in allen Kapillargebieten gleich sei. Wenn wir auch nicht in der Lage sind, die Verschiedenheit der Filtrate näher zu kennzeichnen, so soll damit nur der Standpunkt unserer heutigen Kenntnisse dahin präzisiert werden, daß auch nach der Filtrationstheorie eine stoffliche Verschiedenheit der normalen Transsudate anzunehmen ist.

Einen mächtigen Einfluß auf die Zusammensetzung der Transsudate müssen aber die Diffusionsvorgänge im Kapillargebiete ausüben. Wir können diese Eigenschaft der Kapillarwand als **Diffusionspermeabilität** bezeichnen (Klemensiewicz, „Entzündung“, S. 83).

Es wurde schon früher erwähnt, daß die Eigenschaft der Semipermeabilität, wie sie den „Niederschlagsmembranen“ zukommt, an der Wand der Blutkapillaren nicht anzunehmen ist.

Die osmotischen Versuche, über die früher berichtet wurde, sind hauptsächlich an Niederschlagsmembranen angestellt. In dem Bestreben, jeden „störenden“ Einfluß der Eigenschaften der Membran auszuschließen, hat man die Erscheinungen des osmotischen Druckes verschiedener Lösungen studiert. Die auf dem Wege der physikalisch-chemischen Versuche und deren mathematischer Behandlung gewonnenen Ergebnisse fanden in der Biologie große Beachtung, aber sie sind nur zum geringsten Teile für das vorliegende Problem direkt anwendbar. Schon Oker-Blom^{184, 185}) hat auf die Wichtigkeit der Membraneigenschaften hingewiesen und die Unmöglichkeit hervorgehoben, die Eigenschaften der Kapillarwand in chemisch-physikalischen Diffusionsversuchen zu realisieren. Neuerdings hat Zangger²⁴⁴) die Bedeutung der Membranfunktion hervorgehoben und Untersuchungen angestellt, deren Resultate heute schon auf die Lehre vom Säftekreislauf im tierischen Organismus von fundamentalem Einflusse sind.

Wenn wir Zanggers Anschauungen hier mitteilen, so geschieht es hauptsächlich deshalb, um den Leser auf die Fülle von Problemen aufmerksam zu machen, die noch zu lösen sind, bevor an eine exakte physiologische Darstellung des Säftestroms gedacht werden kann.

Mit dem Eintritte der Membran in ein System zweier, sich berührender und diffusionsfähiger Flüssigkeiten treten neue Momente ein:

1. Die eigene (elektive) Absorption der Membran, die gegenüber bestimmten Stoffen der Lösungen vorhanden ist.
2. Die mindestens quantitativ ungleiche Durchlässigkeit der Membran für die einzelnen Komponenten der Lösungen.

3. Eine die Strömung (Diffusion) beeinflussende Potentialdifferenz speziell bei Salzen, die ihrerseits bedingt ist:

- a) durch Strömungen,
- b) durch Diffusion bei Konzentrationsdifferenzen,
- c) durch ungleiche Hemmung der Ionenwanderung, resp. ungleiche Absorption.

Dazu kommt noch die Änderung der Permeabilität reversibler und irreversibler Art. Der wesentliche Grund liegt immer in der Tatsache der Kolloidalstrukturen der Membran (Zangger, l. c. II, S. 505).

Man könnte meinen, daß die bei künstlichen Diffusionsversuchen gewonnenen Resultate über die Membranfunktion auf die Kapillarwand deshalb nicht anwendbar seien, weil letztere eine zu geringe Schichtdicke besitze. Es hat sich aber gerade bei den chemisch-physikalischen Versuchen herausgestellt, daß erst eine Schichtdicke von $0,000006\text{ mm}$ ($= 0,006\mu$) die Oberflächenspannung sprunghaft herabsetzt. Nun zeigen aber die Kapillarwände Dicken, die dieses Grenzmaß noch weit überschreiten, so daß wir annehmen müssen, daß die an kolloidalen Membranen gemachten Erfahrungen auch für die zarte Kapillarwand Gültigkeit haben.

Das Wesentliche und Neue, das durch Zangger in das Studium des Membranproblems eingeführt wird, bezieht sich auf:

1. Funktionsänderung der Membran.
2. Durchlässigkeit der Membranen, als feste Kolloide betrachtet gegenüber anderen (gelösten) Kolloiden.

Die Funktionsänderung der Membran ist abhängig gefunden worden von Körpern und Körpergemischen, die sich gegenseitig beeinflussen, so daß die Permeabilität fester Kolloidmembranen nicht als eine konstante Funktion der Membranart und des Konzentrationsgefälles zu betrachten ist, sondern daß sich die Permeabilität quantitativ und qualitativ sehr weitgehend verändern kann. Als Beispiel sei die bekannte Tatsache erwähnt, daß eine von Wasser benetzbare Membran Fette nicht durchgehen läßt, wenn aber Öl mit Natrium-Taurocholat zur Diffusion verwendet wird, so gehen beide Substanzen durch die nasse Membran hindurch. Durch neuerliche Wasserdiffusion kann das Na-Taurocholat entfernt werden, und damit wird die Membran für Fette neuerdings impermeabel.

Die Durchlässigkeit der Membranen für Kolloide ist bisher fast allgemein als minimal bezeichnet worden, ja nach Graham hat man die Membranen sogar als undurchlässig für echte Kolloide anzunehmen.

Nach Zangger sind die Membranen, also feste Kolloide, für andere Kolloide nicht undurchlässig oder nur spurweise durchgängig, sondern sie sind verschieden durchgängig je nach dem Charakter der beiden Kolloide (Membran und flüssiges Kolloid).

Die hier gegebene Auseinandersetzung ist der Abhandlung von H. Zangger „Über Membranen II“ entnommen, in der sich eine Übersicht über die Hauptpunkte des Membranproblems und weitausblickende Gesichtspunkte der Bedeutung desselben für Physiologie und Pathologie finden. (Eine ausführliche Literaturangabe über die fundamentalen Membranprobleme ist Zanggers Abhandlung beigegeben.)

Die Beziehungen, die zwischen Kolloidmembranen und den sie benetzenden Lösungen von Elektrolyten nach den bisher gewonnenen Versuchsergebnissen sicher bestehen, sind für die Beurteilung der Funktion der Kapillarwand von der größten Bedeutung. Wenn auch die vorliegenden Versuche nur prinzi-

pielle Fragen physikalisch-chemischer Art behandeln und diese Versuche noch weit davon entfernt sind, die Kapillarwand selbst in den Bereich der Betrachtungen zu ziehen, so wird es doch sofort klar, daß die Lehre von der Membranfunktion für jene Lebensäußerungen, die wir als Sekretion, als Zelltätigkeit, als Imbibition und anders zu bezeichnen gewohnt sind, weitere Ausblicke gestattet, als das bisher der Fall gewesen ist.

Ich würde gewiß nicht die Geduld des Lesers durch die vorausgeschickten Erörterungen in Anspruch genommen haben, wenn ich nicht der Überzeugung Ausdruck verleihen könnte, daß im Lichte der neuen Forschung über die Eigenschaften der Kolloide die eingangs erörterten Theorien über die Bildung der Lymphe und des Transsudates ganz anders beurteilt werden müssen, als das bisher der Fall war.

Während die Sekretionshypothese die vitalen Eigenschaften der Zelle zur Erklärung des Transsudationsvorganges heranzog, stützte sich die Filtrationstheorie auf sicher erkannte, rein physikalische Vorgänge. Dieser schroffe Gegensatz zwischen einer vitalistischen und rein mechanisch-physikalischen Grundlage der Theorien fiel in dem Augenblicke, als man erkannt hatte, daß eine Reihe von Erscheinungen an der Zelle, die man gewohnt war, als Lebens- und Wachstumserscheinungen der Zelle zu betrachten, zum Teile mindestens durch die Kolloidnatur der Zellbestandteile und ihre chemisch-physikalischen Eigenschaften erklärbar sind.

Hier sind insbesondere die von J. Loeb¹⁴⁶⁾ u. a. angestellten ausgezeichneten Untersuchungen über den chemischen Charakter der Eireifung, über Membranbildung am Seeigellei, über Parthenogenese u. a. von fundamentaler Bedeutung, da sie den Nachweis liefern, daß gewisse chemische und physikalische Einflüsse Reaktionen an den Zellen hervorrufen, von denen man bisher annahm, daß sie nur durch vitale Energie ausgelöst würden.

Andererseits muß die Filtrationstheorie insoferne modifiziert werden, als es nicht angeht, das Transsudat als ein einfaches, in allen Gefäßgebieten stofflich gleichartiges Filtrat zu betrachten. Es erscheint vielmehr die Annahme gerechtfertigt, der Kapillarwand als Kolloidmembran elektive Eigenschaften beizulegen, die nach dem Organcharakter, bzw. nach der Art und dem Grade der Gewebetätigkeit in verschiedenen Gefäßgebieten verschieden ist.

Die Zulässigkeit dieser Auffassung erscheint schon durch die Erfahrung gegeben, daß die Membranfunktion durch die die Membran benetzenden und in sie eindringenden Stoffe beeinflusst wird. Ich habe schon an anderem Orte darauf aufmerksam gemacht, daß der genetische Zusammenhang des Blutgefäßsystems mit den Elementen des Gewebes auf eine spezifische funktionelle Eigentümlichkeit der Kapillarwände jedes, einem Organe zugehörigen Gefäßsystems hinweist (Klemensiewicz: „Die Entzündung usw. Lit.-Verz. 109, S. 88).

Damit ist nicht nur die erste Anlage des Gefäßsystems in der embryonalen Entwicklung zu verstehen, sondern insbesondere die mit dem Wachstum der einzelnen Organe und mit dem allmählichen Einsetzen der Organfunktion fortschreitende Ausbildung des Gefäßsystemes. Dieses entwickelt sich mit einsetzender und zunehmender Organfunktion stetig, und es besteht zwischen Wachstum und Tätigkeit des Gewebes und der Ausbildung des blutführenden Kanalsystems eine Wechselbeziehung. Diese erstreckt sich nicht nur auf die morphologischen Verhältnisse, sondern auch auf die funktionellen Eigenschaften der Blutgefäße. Die in ihrer ersten Anlage aus soliden Zell-

kolloiden bestehenden Gefäßsprossen werden fortdauernd von den spezifischen Gewebesäften benetzt. Die stoffliche Beschaffenheit dieser Gewebesäfte bedingt eine besondere Entwicklung der kapillären Blutgefäße, deren chemisch-physikalische Kolloideigenschaft von den der Organtätigkeit eigentümlichen gelösten Stoffen abhängig ist.

Auf dem Wege der Überlegung gelangen wir somit zu dem Schlusse, daß jedes Gefäßsystem ein Kapillargebiet besitzt, dessen Wandung eine der Organfunktion eigentümliche Kolloidmodifikation darstellt.

Es ist nach dem über die Membranfunktion Gesagten anzunehmen, daß diese Modifikation vornehmlich funktioneller Natur sei, obgleich, wie aus dem Resultate der histologischen Forschung hervorgeht, auch eine Beeinflussung des gestaltlichen Aufbaues nicht ausgeschlossen erscheint.

Diese Auffassung über die physikalisch-chemische Bedeutung der kolloidalen Kapillarwand ergibt noch weitere Ausblicke, wenn man die Reversibilität oder Veränderlichkeit der Funktionen kolloidaler Membranen in Betracht zieht.

Man wird bei Berücksichtigung dieser Eigenschaften gewisser Kolloide zu der Ansicht geleitet, daß nicht nur die Kapillaren verschiedener Gefäßgebiete voneinander abweichende Wandeigenschaften besitzen, sondern daß auch in ein und demselben Gefäßgebiete die Eigenschaft der Kapillarwand nach Quantität und Qualität der Leistung wechsle.

Diese Ansicht bezieht sich nicht nur auf die Erscheinungen der Wachstums- und Altersveränderungen der Organe, auf den oft periodischen Wechsel zwischen Ruhe und Arbeit derselben, sondern auch auf die Mannigfaltigkeit der von gewissen Organen geleisteten Funktionen, bzw. der von ihnen gelieferten Stoffe (Leber, Pankreas u. a.). Damit soll ausgesagt sein, daß die Funktion der Kapillarwand keine unveränderliche, stets gleichartige sein muß, sondern daß innerhalb gewisser Grenzen Änderungen der Wandfunktion nach Menge und Art des gelieferten Transsudates denkbar sind und daß auch Resorptionsvorgänge durch die Blutgefäße, von dieser Eigenschaft beeinflußt werden können.

Wenn auch die tatsächlichen Versuchsergebnisse der Forschung über die Membranfunktion keine bindenden Schlüsse über die Natur der Funktion verschiedener Kapillarsysteme zulassen, da die Kapillarwand selbst nach dieser Richtung hin so gut wie gar nicht untersucht wurde, so wurden doch prinzipielle Grundlagen geschaffen.

Diese führen uns zu folgenden Schlüssen:

1. Die Kapillarwand ist eine kolloidale Membran.
2. Sie wird sowohl während der Genese, als auch während der Tätigkeit der Gewebe durch die benetzenden Flüssigkeiten beeinflusst.
3. Da wir das arterielle, in die Kapillaren einströmende Blut als in allen Gefäßgebieten ziemlich gleichartig betrachten dürfen, so wird die Beeinflussung der Diffusionspermeabilität hauptsächlich der die Kapillarwand von außen her benetzenden Flüssigkeit zuzuschreiben sein.
4. Die Verschiedenartigkeit der Gewebesäfte bedingt eine Verschiedenartigkeit der Beeinflussung der Kapillarwand in den verschiedenen Organen. Daraus folgt eine Verschiedenheit der Diffusionseigenschaften der Kapillarwände verschiedener Gefäßgebiete.

5. Es kommt somit der Kapillarwand hinsichtlich ihrer Funktion als Kolloidmembran eine elektive Eigenschaft zu.

6. Die Triebkraft für den Flüssigkeitsverkehr zwischen Blut und Gewebe ist eine hydrostatische Druckdifferenz (Filtrationsdruck).

7. Die Verschiedenheit der Elemente, die das Kapillarrohr zusammensetzen, macht es wahrscheinlich, daß nicht alle Wandelemente gleiche physikalisch-chemische Eigenschaften besitzen (Zellplatten und Interzellularräume).

8. Die Periodizität gewisser Organfunktionen läßt vermuten, daß die Diffusionspermeabilität der Kapillarwand auch zeitlich verschieden sein kann. (Reversible Eigenschaften der kolloidalen Membran.)

VII. Die vasomotorische Regulierung des Saftstromes im Kapillargebiete.

Bedeutung des Blutstromes für den Stoffwechsel der Gewebe, Anpassungsvermögen des Blutgefäßsystems. Blutstrom tätiger und ruhender Organe. Über das Verhalten der Kapillarwand bei Kontraktion der Gefäßmuskulatur. Vasokonstriktoren und Dilatoren. Autonomes und sympathisches System. Automatie der Blutgefäße. Adrenalinwirkung. Innervation der Lymphbahn.

Der Ernährungsstrom (Lösungsstrom) ist in letzter Linie vom Blutstrom durchaus abhängig. Sowohl die in Lösung befindlichen Nährsubstanzen, Salze und Gase, als auch körperliche in der Flüssigkeit suspendierte Teilchen und Zellen kommen für den Stoffwechsel in Betracht. Alle diese Substanzen werden durch den Blutstrom den Geweben zugeführt. Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse aber ist es sicher, daß das Blut nicht nur Stoffe an das Gewebe abgibt, sondern auch Stoffwechselprodukte aus den verschiedenen Körperregionen aufnimmt. Auch die Flüssigkeitsresorption, die Aufnahme des Wassers, wird zum großen Teile durch das Blutgefäßsystem besorgt.

Die Menge des Gesamtblutes im Gefäßsystem kann nach unserer heutigen Auffassung über die Kapazität des Blutgefäßsystems als eine Funktion des jeweiligen Ernährungszustandes des Individuums betrachtet werden, die bei gleichbleibendem Ernährungszustande eine konstante Größe darstellt.

Die Versuche über Aderlaß einerseits und über Transfusion von Blut andererseits lehren uns wenigstens, daß es bei gesunden Tieren nicht gelingt, die Blutmenge dauernd zu vermindern oder zu vermehren.

Nach Blutverlusten tritt rasch ein Ersatz der entzogenen Blutmenge ein, während nach Transfusion von artgleichem Blute der Überschuß, zum großen Teile auf dem Wege der Exkretionsorgane ausgeschieden wird.

Außerdem ist durch experimentelle Untersuchungen von Worm-Müller u. a. festgestellt, daß die Blutmenge der Säugetiere im Verhältnis zur Kapazität des Blutgefäßsystems eine geringe ist, oder mit anderen Worten ausgedrückt, das Blutgefäßsystem besitzt eine hohe Anpassungsfähigkeit an eine Vermehrung und eine Verminderung seines flüssigen Inhaltes.

Die Tatsache, daß eine Vermehrung des flüssigen Inhaltes der Blutbahn durch die Infusion von Kochsalzlösung in Mengen, die die normale Blutmenge weit übersteigen, zu keiner bemerkenswerten Steigerung des Blutdruckes führt,

wird außer durch Änderung der Herztätigkeit hauptsächlich auf eine Erweiterung der Höhlung des Gefäßsystems bezogen. Auch die Erscheinungen, die nach der Entziehung von Blut am Blutgefäßsystem beobachtet werden, führen zu dem Schlusse, daß die Höhlung des Gefäßsystems sich der in ihr enthaltenen Blutmenge durch Verengung der Gefäßlichtung anpasse.

Dieses Anpassungsvermögen des Gefäßsystems ist eine Leistung des vasomotorischen Apparates.

So wie die Erfahrungen über Bluttransfusion und Blutentziehung haben auch andere Tatsachen zu der Anschauung geführt, daß die normale, im Verhältnis zu der Kapazität des erweiterten Blutgefäßsystems geringe Blutmenge durch die Leistungen eines fein eingestellten, regulatorischen, neuromuskulären Apparates imstande ist, dem normalen Stoffwechsel zu genügen. So werden tätige Organe reichlicher durchblutet als ruhende. Niemals befinden sich viele oder alle Organe gleichzeitig in tätigem Zustande. Es gehen bei der Tätigkeit, wie Targl und Zuntz²²⁹⁾ nachgewiesen haben, die Gefäße größerer Muskelgruppen in den Zustand der Erweiterung über, und dabei steigt der arterielle Blutdruck in der Regel an, besonders bei sehr anstrengender Arbeit. Das deutet nach den genannten Forschern auf eine gleichzeitige Verengung der Gefäße anderer Gebiete, wahrscheinlich in den vom Splanchnicus versorgten Bezirken. Auch Kaufmann¹⁰⁶⁾ hat die Gefäßerweiterung des arbeitenden Muskels bei natürlicher Kontraktion untersucht und gleichzeitig Bestimmungen der Stromgeschwindigkeit des Blutes gemacht. Er fand, daß der Muskel pro Minute in der Ruhe 0,175, in der Tätigkeit 0,850 seines Gewichtes an Blut erhält.

Die kontraktile Elemente des gesamten Gefäßsystems, die nach Art und Größe der einzelnen Abteilungen desselben sowohl funktionell als auch in bezug auf Menge und Anordnung verschieden sind, bedingen im wesentlichen jene Erscheinungen, die am Blutstrom hinsichtlich Verteilung des Blutes, Blutdruck und Stromgeschwindigkeit zu beobachten sind.

Die Abhängigkeit der Leistungen der kontraktile Elemente der Gefäße von dem jeweiligen Erregungszustande gewisser nervöser Apparate ist eine wohlbekannte Tatsache.

Am Herzen wurden die Kontraktionsvorgänge der Muskulatur des Gefäßapparates am frühesten studiert. Diese Untersuchungen führten zur Erkenntnis, daß das Herz alle Bedingungen, die zum regelmäßigen, rhythmischen Schlagen und zu einer koordinierten Schlagfolge seiner einzelnen Abteile notwendig sind, in seiner Wand besitze. Es kommt also dem Herzen die Fähigkeit der Automatie zu, d. h. es kann der Bewegungsmechanismus des Herzens ohne Zuführung besonderer, außerhalb der Herzwand gelegener Reize in Erregung geraten und verharren.

Die weitere Erfahrung, daß die Bewegungen des Herzens durch außerhalb der Herzwand gelegene Nervenzentren beeinflussbar sind, führte zur Erkenntnis der Hemmungs- und Förderungsnerven des Herzens.

Die Art der Beeinflussung der Herztätigkeit durch efferente Nerven kann eine sehr mannigfaltige sein, je nachdem sie sich in einer Änderung der Schlagfrequenz (chronotrope Wirkung), der Schlagstärke (inotrope Wirkung), der Erregungsleitung (dromotrope Wirkung) oder der Reizbarkeit (bathmotrope Wirkung) äußert. Es mag dahingestellt bleiben, ob jede der hier angeführten Wirkungen im Sinne der Hemmung oder Förderung durch die Erregung spezifischer Fasern zustande kommt, oder ob einzelne dieser Wirkungen auch

durch den Erregungszustand ein und derselben Faserart oder durch die Zustandsänderung der Muskelsubstanz erklärbar sind. So viel steht fest, daß das System nervöser Apparate, das auf die Herztätigkeit einwirkt, ein sehr komplexes ist. Dazu kommt noch, daß afferente (zentripetale) Nervenbahnen für die reflektorische Auslösung der Erregung der automatischen, hemmenden und fördernden Apparate vorhanden sind.

Unter den übrigen Teilen des Blutgefäßsystems sind es die muskelreichen kleinen Arterien, an denen zuerst ähnliche Beeinflussungen der kontraktiven Gefäßwand durch das Nervensystem beobachtet wurden. Es wäre aber gefehlt, zu meinen, daß die Gefäßnerven nur oder hauptsächlich an dieser Abteilung des Gefäßsystems ihren Angriffspunkt hätten. Zwar wurden zuerst die Gefäßverengerer (Konstriktoren), später die Gefäßweiterer (Dilatatoren) als Nerven erkannt, deren Erregung das Verhalten der Muskelwand der kleinen Arterien beeinflußt; doch hat die spätere Forschung auch noch andere Beziehungen der Blutgefäßwand zum nervösen System erkannt. Der Tonus der Gefäße, und zwar von Arterien und Venen ist vom Erregungszustande bestimmter Teile des Nervensystems abhängig (Rückenmark). Daß von einzelnen Forschern (Stricker²²⁴), Steinach und Kahn²²⁵) auch den Kapillaren, wenigstens einzelner Gebiete, Kontraktilität und Erregbarkeit durch nervöse Bahnen zugeschrieben wird, wurde schon eingangs erwähnt.

Dazu mag wegen der Wichtigkeit der Frage der Kontraktilität der Kapillaren in bezug auf die Regulierung des Blut- und Saftstromes im Gewebe, einiges bemerkt werden. Beobachtet man das Verhalten der Kapillaren unter dem Mikroskope während des Ablaufes einer Blutung, so sieht man stets erweiterte Kapillaren auch dann, wenn die zuführenden Arterien und Arteriolen verengt sind (Klemensiewicz¹¹⁰) S. 10 ff.). Auch die Funktion der „Ventilästchen“ kleinen Hautarterien, die oft nur einen an der Hauptarterie sitzenden Muskelring besitzen der den Zufluß des Blutes zur Abzweigung reguliert, spricht dafür, daß der Muskelmantel der Arterien gegen die Kapillaren zu, scharf abgegrenzt ist (Klemensiewicz, S. 140 ff.). Auch neuere Versuche über die Wirkung von Adrenalin auf die Wand der Blutgefäße, die ich gemeinsam mit Loewi anstellte, haben ergeben, daß den Kapillaren der Schwimmhaut des Frosches eine Kontraktilität nicht zukomme.

Wenn diesen Beobachtungen gegenüber die Tatsache hervorgehoben wird, daß bei Reizung von Sympathikusnerven die Blutkapillaren der Froschnickhaut Kontraktionen zeigen (Steinach und Kahn²²⁴), so sei bemerkt, daß nach meinen Erfahrungen bei direkter Reizung der ausgeschnittenen Nickhaut des Frosches nur jene Blutgefäße ihre Lichtung verengern, deren Wandungen Muskellager erkennen lassen, während viele andere, insbesondere die engsten und zartesten Blutkanäle keine Kontraktionserscheinungen zeigen. Es kann also einerseits zugestanden werden, daß es in gewissen Gefäßbezirken feinste Blutgefäße gibt, die zwar, wie Steinach und Kahn meinen, keine zusammenhängende Muskelschicht, sondern nur einzelne umspinnende kontraktile Zellen in ihrer Wand besitzen; andererseits muß aber die Existenz von Blutkapillaren ohne Muskelzellen als eine wohl erkannte Tatsache bezeichnet werden.

Ob die rhythmischen Gefäßwandbewegungen, die in einzelnen Gefäßbezirken an Arterien zu beobachten sind, als der Effekt einer Automatie nach Analogie jener des Herzens zu betrachten sind, ist nicht mit Sicherheit entschieden.

Die Physiologie neigt zu der Ansicht hin, daß der nervöse Apparat der Gefäße in ähnlicher Weise wie der des Herzens beschaffen sei.

Wir wissen, daß die Vasokonstriktoren und Vasodilatoren Leitungsbahnen darstellen, die von bestimmten Stellen des Nervensystems zum Muskelapparate der Gefäße verlaufen.

Beide Arten von Nerven gehören dem vegetativen System an, und nach der in neuerer Zeit üblichen Einteilung scheinen sie sowohl dem autonomen als auch dem sympathischen System zu entstammen (Gaskell¹³²), Langley⁶⁰), Loewi und Fröhlich¹⁵²)). Diese Einteilung entspricht dem Ursprungsgebiete der Nervenfasern, wobei als sympathisches jenes bezeichnet wird, dessen Nerven für unwillkürliche Muskeln, das Rückenmark in einer der Wurzeln zwischen der I. thorakalen bis zur IV. oder V. lumbalen verlassen. Regionen für den Ursprung autonomer Fasern sind bekannt im Mittelhirn in dem bulbären Teil der medulla spin. (bulbär autonom) und im Gebiete des I. bis III. Sakralnerven. Die vasokonstriktorischen Fasern stammen meist aus dem sympathischen Teile des vegetativen Systems, die gefäßerweiternden Fasern, denen eine ähnliche Wirkung wie den Hemmungsfasern des Herzvagus zugeschrieben wird, stammen meist aus den autonomen Gebieten des vegetativen Systems und verlaufen in verschiedenen anatomischen Nervenbahnen (hintere Wurzeln der Spinalnerven).

Für das Verständnis der Vasomotorenwirkung und das sichtlich autonome Verhalten paretischer oder neuroparalytischer Gefäße ist die Verbindung sympathischer und autonomer Nervenfasern mit den Nervenzellen peripher gelegener Ganglien von besonderer Wichtigkeit. Durch die Nikotinversuche von Langley und Dickinson¹³³) wurde festgestellt, daß efferente Nervenfasern sympathischen Ursprungs Verbindungen mit peripher gelegenen Ganglienzellen besitzen. Das Nikotin macht die Erregung präganglionärer Fasern unwirksam. Die Nikotinmethode ist teils wegen der anatomischen Anordnung der peripheren Ganglien, die nicht jederzeit einen geschlossenen Komplex darstellen, teils auch wegen der ungleichen Wirkung bei verschiedenen Tierspezies nicht bei allen Säugetieren in gleich befriedigender Weise anwendbar. Über gewisse Schwierigkeiten der experimentellen Klarlegung des Fasernverlaufes der Gefäßnerven, insbesondere über den Gehalt einzelner Nervenbahnen an funktionell verschiedenen Gefäßnerven helfen Versuche hinweg, die mit anderen Giften in neuerer Zeit über die Wirkungsweise der verschiedenen Faserarten des vegetativen Systems angestellt wurden.

Da diesem System auch die Gefäßnerven angehören, so gebe ich hier die der Arbeit von A. Fröhlich und O. Loewi entnommene Übersicht über die Wirkungsreihe dieser Gifte wieder.

Die genannten Forscher unterscheiden z. B. für die Gefäße der Speicheldrüsen eine vierfache Innervation, nämlich:

1. autonom hemmende,
2. autonom fördernde,
3. sympathisch hemmende,
4. sympathisch fördernde.

Ihre Versuchsergebnisse im Zusammenhang mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen ergeben folgendes Schema:

Nerven des vegetativen Systems	Reiz	Lähmung	Reiz	Lähmung
I. Autonome	Pilocarpin	Atropin		Nitrite
II. Sympath.	Adrenalin	Ergotoxin	Adrenalin	

Alle diese Gifte wirken auf Nervenendapparate. Ihnen ist anzureihen das Nikotin, das bekanntlich sämtliche, sowohl autonome wie sympathische Ganglien erst reizt, dann lähmt (Fröhlich und Loewi, l. c. S. 35 und 55).

Diese Versuchsergebnisse stützen sich auf eine Reihe früherer, teils anatomischer, teils experimenteller Arbeiten anderer Forscher, von denen ich hier W. H. Gaskell deshalb hervorhebe, weil er zuerst die Bedeutung des lokalen Ursprunges des Sympathikus erkannte. Sie geben uns eine Vorstellung von der äußerst reichlichen und funktionell verschiedenen Innervation des Gefäßsystems, deren kontraktile Apparat von den verschiedenen Zentren teils direkt, teils reflektorisch sowohl im Sinne einer Förderung, als auch im Sinne einer Hemmung beeinflusst werden kann.

Von besonderer Tragweite erscheint dabei die Mannigfaltigkeit der Zentren, die nicht nur im Zentralnervensystem (Rückenmark) und im Gebiete des Grenzstranges des Sympathikus und seiner nervösen ganglionären Adnexe, sondern auch in der Gefäßwand selbst(?) gesucht wurden. Versuche von Goltz und Ewald⁶²⁾ am Hunde mit verkürztem Rückenmark haben den Nachweis geliefert, daß der nach Entfernung des ganzen Brust- und Lendenmarks verloren gegangene Tonus der Gefäße sich nach einiger Zeit wiederherstellt, und daß dann die Gefäße auf Reize (Kälte, mechanischer Reiz usw.) wieder wie normal reagieren. Durchschneidung des Ischiadicus bewirkt, auch ohne Rückenmark noch eine vorübergehende Gefäßerweiterung.

Diese Versuchsergebnisse lassen einerseits die früher schon erwähnte große Selbständigkeit der einzelnen Blutgefäßbezirke im Sinne einer automatischen Regulierungsfähigkeit des Blutstromes zweifellos erscheinen und deuten andererseits auf die Abhängigkeit der in der Gefäßwand befindlichen vasomotorischen Apparate von mannigfaltigen nervösen Zentren.

Durch die neuere pharmakologische Forschung hat aber gerade die Empfindlichkeit der nervösen Zentren verschiedenen chemischen Agentien (Giften) gegenüber eine besondere Beleuchtung erfahren. Es hat sich herausgestellt, daß gewisse Gifte nur auf bestimmte nervöse Apparate wirken, wie z. B. das Adrenalin, das nur sympathisch innervierte glatte Muskulatur beeinflusst. Damit ist aber ausgesagt, daß die Innervation den bedeutendsten Einfluß auf die Organfunktion in bezug auf deren Chemismus hat. Gerade das Adrenalin ist nun ein vom tierischen Organismus selbst produziertes, die Gefäßfunktion beeinflussendes Mittel. Derartige, durch Drüsen mit innerer Sekretion gebildete Stoffe, die die Innervation des Gefäßapparates beeinflussen, werden unter normalen Verhältnissen mannigfaltig gebildet, und ähnlich wirkende toxische Substanzen dürften unter besonderen normalen und unter krankhaften Verhältnissen auch von anderen Bildungsstätten aus in den allgemeinen Saftstrom gelangen.

Es ist hier nicht der Ort, derartige Ausblicke weiter zu besprechen; nur so viel sei erwähnt, daß wir in dem vasomotorischen System eine äußerst komplizierte Einrichtung erblicken müssen, die unter normalen Verhältnissen nicht nur die Blutverteilung im ganzen Körper und die Regulierung des Blutstroms in jedem Gefäßbezirke (Organ), sondern auch den Chemismus in den letzteren zu beeinflussen vermag, ohne daß dadurch unsere Anschauung über die Abhängigkeit spezifischer Organtätigkeiten (Drüsen) von der Innervation besonderer nervöser Apparate beeinflusst wird.

Wie allgemein die Auffassung von einer weitgehenden Automatie der peripheren muskelreichen Arterien ist, beweisen die zahlreichen Arbeiten über

die vasomotorische Funktion der Blutgefäße in denen seit dem Beginne des 18. Jahrhunderts (Poufour du Petit 1727¹⁹⁴) bis heute auf die geschilderten Verhältnisse aufmerksam gemacht wird. (Milne-Edwards¹⁶⁹), Vulpian²⁴⁰, Henle⁹²), Magendie¹⁶¹), Cl. Bernard²²), M. Schiff²¹⁶), Grützner und Heidenhain⁷⁰)). Von einzelnen Forschern wurden die kleinen Arterien geradezu als akzessorische Herzen bezeichnet (Rosenbach²⁰⁷), Hasebroek⁸³), Grützner⁶⁹)).

Außer den Blutgefäßen werden nach Bert und Laffont²³) auch die Lymphgefäße vom vasomotorischen Nervensysteme direkt beeinflusst. Es zeigen sich am Ductus thoracicus nach direkter Reizung der muskulösen Wand Bewegungen peristaltischer Art. Vasokonstriktion und Vasodilatation tritt nach Reizung der Gekrösnerven, resp. des Splanchnicus, an den Chylusgefäßen auf. An den Lymphgefäßen scheint ebenso wie an den Venen ein Tonus der Wandungen vorhanden zu sein.

VIII. Die Triebkräfte für den Lymphstrom.

Nach den Theorien über den Ursprung der Lymphe ist es ersichtlich, daß jene Energiequellen, die den Transsudationsvorgang bedingen, gleichzeitig das Überströmen der Flüssigkeit aus den Geweben in die Anfänge der Lymphbahn bedingen. Die Transsudation liefert die Triebkraft für die Füllung der Gewebelücken mit Flüssigkeit und damit auch für den Übertritt von Gewebeflüssigkeit in die Lymphkapillaren. Es ist aber nach dem früher Erwähnten sicher, daß außer der hydrostatischen Druckdifferenz zwischen dem Blute in den Kapillaren und der Gewebeflüssigkeit außerhalb derselben noch andere Energiequellen für die Fortbewegung der Flüssigkeit aus den Geweben in der Richtung zu der Lymphbahn in Betracht kommen. Sowohl der Chemismus wie die osmotischen Verhältnisse des Gewebes sind für die Strömung von Bedeutung. Dazu kommt die sekretorische Tätigkeit der protoplasmatischen Anteile des Gewebes, dessen Imbibitionseigenschaften und die Eigenschaften der kolloidalen Membran, die die Anfänge der Lymphbahn vom Gewebe scheidet (s. Bau der Lymphbahn S. 343 u. f.).

In bezug auf die Fortbewegung der Flüssigkeit von der Blutbahn zur Lymphbahn herrschen demnach ähnliche Verhältnisse wie für die Entstehung des Transsudates und der Lymphe, die in den früheren Abschnitten ausführlich erörtert wurden (Abscheidungsdruck).

In den Lymphgefäßen wird der Inhalt durch Muskelkontraktionen, unterstützt durch den Klappenapparat, von den zahlreichen kleinen Gefäßchen zu den eingeschalteten Lymphdrüsen befördert und, durch den allenfalls in den Drüsen herrschenden Sekretionsdruck, von hier zu den größeren Lymphstämmen fortbewegt. Die größeren Lymphstämmе des Thorax sind den respiratorischen und kardialen Druckschwankungen des Brustraumes unterworfen, die für die Füllung und Entleerung der Lymphgefäße von wesentlicher Bedeutung sind.

Bei gewissen Tiergattungen gibt es pulsierende Abteilungen des Lymphgefäßsystems (Lymphherzen), die beim Menschen und bei den meisten Säugern fehlen. Bei Meerschweinchen hat Heller⁹⁰) an den Chylusgefäßen rythmische Kontraktionen beobachtet, die etwa zehnmal in der Minute erfolgen. Bei dem Umstande, als Einflüsse vasomotorischer Nerven (Bert und Laffont l. c.) auf die Lymphgefäße nachweisbar sind, läßt sich die Beteiligung dieses Faktors bei der Fortbewegung der Lymphe nicht von der Hand weisen.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß auch die Lymphgefäße der Einwirkung eines regulatorischen vasomotorischen Systems unterworfen sind, von dem wir allerdings bisher nur wenig wissen, das aber vermutlich in ähnlicher Art wie das der Blutgefäße wirkt.

Zweiter Abschnitt.

Die krankhaften Störungen des Lymph- und Saftstromes in ihren verschiedenen Erscheinungsformen. Die Ursachen dieser krankhaften Störungen. Die Beziehungen zwischen den anatomischen und funktionellen Eigenschaften der Gewebe und den pathologischen Veränderungen des Lymphstromes. Die stoffliche Zusammensetzung der krankhaften Ergüsse. Die Aufsaugung der Ergüsse.

I. Die krankhaften Störungen des Lymphstromes in den Lymphgefäßen und Lymphdrüsen.

Veränderungen der Lymphgefäßwandungen können den Strom und die Beschaffenheit der Lymphe beeinflussen. Ebenso wirken Krankheitsprozesse, die sich in den Lymphdrüsen etabliert haben.

So wie in den Blutgefäßen die normale Beschaffenheit des Endothels der Intima für die Erhaltung des flüssigen Zustandes des Blutes notwendig ist, so wird auch dem Endothelhäutchen der Lymphgefäße eine gerinnungswidrige Eigenschaft zugeschrieben. Unter krankhaften Verhältnissen kommt es zu Gerinnungen in den Lymphgefäßen (Lymphthrombosen), die besonders bei entzündlichen Veränderungen der Wandungen (Lymphangitis) häufig sind. Wegen der Langsamkeit und Unregelmäßigkeit des Lymphstromes sind die Thromben häufig obturierend und bilden dadurch ein wesentliches Stauungsmoment.

Zur Thrombenbildung sei bemerkt, daß die Auffassung von L. Aschoff^{66, 268}), der Thrombus entstehe nach Art der „Sandbänke“ oder „Walzen“ in Flußläufen (Prof. Rehbock), allerdings die Anhäufung, nicht aber die Fibrinbildung zu erklären vermag. Auch die Konglutintheorie, nach welcher eine besondere, die Blutkörperchen, resp. Plättchen konglutinierende Substanz die Ursache der Zusammenballung (Konglutination) sein soll, kann nicht befriedigen, da das Konglutin nicht nachgewiesen ist. Es bleibt somit die Fibrinausscheidung in Form einer gallertigen Gerinnung an der verletzten Stelle der Gefäßwand (Laker¹³⁹), Primäre Fibrinmembran) noch die plausibelste Theorie für die erste Anlage des Thrombus. Auch die Untersuchung über Blutgerinnung und Thrombose von Gutschy⁷¹) hält an diesem Standpunkte fest, der für die Bildung blander Thromben bei strömendem Blute angenommen wurde.

Nur der großen Zahl der Lymphgefäße muß es zugeschrieben werden, daß der völlige Verschuß auch größerer, peripherer Lymphgefäße meist keinen nachweisbaren Einfluß auf die Ansammlung von Flüssigkeit in den Geweben auszuüben vermag. Für diese, auch auf experimentellem Wege beim Hunde durch Unterbindung der zugänglichen Lymphgefäße eines Beines geprüften Verhältnisse (Cohnheim³³)) kommt offenbar der für die Resorption von Flüssigkeit bedeutsame Einfluß der Venen in Betracht.

Es kann aus den Resultaten der experimentellen Forschung der Schluß gezogen werden, daß durch abnorme Widerstände in der Lymphbahn allein in der Regel keine irgend beträchtliche Schwellung der Gewebe zustande kommt; daß also das wesentliche Moment für die Entstehung des Hydrops nicht in einer Stauung des Lymphstromes zu suchen ist. Vielmehr ergibt sich aus den experimentellen Untersuchungen, daß eine vermehrte

Transsudation bei der hydropischen Schwellung der Gewebe das Bestimmende ist. Erschwerung oder völlige Behinderung des Lymphstromes können also allein kein Ödem erzeugen, doch aber ein anderweitig bedingtes wesentlich verstärken (Cohnheim).

Eine Verminderung der Widerstände in der Lymphbahn, kommt bei Verletzungen von Lymphgefäßen vor. Diese führen gelegentlich zur Entstehung von Lymphfisteln.

Durch diese wird der Lymphstrom von seiner natürlichen Bahn abgelenkt und führt je nach der Lage der Fistel an peripheren Lymphgefäßen entweder zur Lymphorrhagie, oder bei Fistel des Ductus thoracicus zu chylösem Ascites oder chylösem Hydrothorax.

Eine periphere Lymphorrhagie ist in der Regel weit weniger bedenklich als eine Duktusfistel. Bei ersterer fließt gewöhnlich klare, manchmal schwach getrübbte Lymphe ab. In einem Falle (Munk und Rosenstein¹²⁰) wurde bei einem 18jährigen, gut entwickelten Mädchen mit von oben nach unten fortschreitender Elephantiasis aus einer Fistelöffnung am Ende des oberen Drittels des Unterschenkels klare Lymphe gesammelt, die 2 bis 3 Stunden nach der Aufnahme gemischter Nahrung wie Chylus aussah. Die Untersuchungen von Munk und Rosenstein ergaben, daß sich die Resorptionsverhältnisse des Darmes durch die Analyse dieses Fistelsekretes genau ermitteln ließen. Ob es sich dabei lediglich um Erweiterung der Lymphgefäße oder um pathologische, die Elephantiasis laevis begleitende Neubildung von Lymphwegen handelte, mag dahingestellt bleiben. Jedenfalls muß eine Kommunikation des Fistelganges mit den chylusführenden Gefäßen der Bauchhöhle vorhanden gewesen sein.

Einfache Verletzungen des Ductus thoracicus können heilen; Rupturen nach Stauung und Dilatation des Duktus machen eine spontane Wiederherstellung unwahrscheinlich; auch bedingen alle Verletzungen des Duktus schon wegen der Entziehung von Chylus schwere krankhafte Erscheinungen.

Die hier angeführten Erkrankungen oder Verletzungen der Lymphgefäße führen, soweit sie Widerstandsänderung für die Strömung der Lymphe darstellen, zu gewissen krankhaften Erscheinungen, aber nicht zu ausgedehnten Ödemen. Nur im Falle der Kompression des Ductus thoracicus durch Geschwülste in der Bauchhöhle kommt es zu Ascites und Anasarka.

Ähnlich verhält es sich mit den Erkrankungen der in die Lymphbahn eingeschalteten Lymphdrüsen. Es können lokale, auch hochgradige progressive und regressive krankhafte Veränderungen der Lymphdrüsen ohne irgendwelchen Einfluß auf den Gesamtlymphstrom sein, wenn auch die Krankheitsprodukte aus dem erkrankten Bezirk in den Säftestrom gelangen. Der Einfluß den spezifische Lymphdrüsenkrankungen auf den Organismus auszuüben vermögen, gehört in das Gebiet der speziellen Pathologie.

Hier sei nur noch erwähnt, daß sehr tief greifende Veränderungen der Lymphdrüsen, sowie die Entfernung ganzer Pakete solcher, ohne wesentliche Störung des normalen Flüssigkeitsverkehrs im Gebiete der Lymphbahn ertragen werden.

Die außerordentliche Reichhaltigkeit des Körpers an Abflußwegen für die Lymphe macht es verständlich, daß manche Krankheiten des peripheren Lymphgefäßsystems geradezu reaktionslos verlaufen.

II. Die Ödeme.

Bei Besprechung der Wassersucht pflegt man gewöhnlich die Entstehungsursachen als Einteilungsprinzip zu wählen. Eine solche Einteilung hat Lubarsch in jüngster Zeit versucht, die ich hier in ihren allgemeinen Umrissen wiedergebe.

Im Anschlusse an Cohnstein l. c. unterscheidet Lubarsch¹⁵³⁾ l. c. S. 113) zwei große Gruppen von Wassersucht: I. Wassersucht infolge vermehrter Bildung von Gewebeflüssigkeit und Lymphe (aktive Wassersucht), II. Wassersucht infolge von Störungen im Abflusse der Gewebeflüssigkeit und Lymphe (passive Wassersucht). Jede dieser beiden Hauptgruppen wird nach den, den Flüssigkeitsverkehr bewirkenden Umständen in mehrere Unterabteilungen gesondert, und zwar:

I. Aktive Wassersucht.

- mit 1. Erhöhung des Kapillardruckes,
- „ 2. Sinken des Gewebedruckes,
- „ 3. Erhöhung der Gefäßpermeabilität,
- „ 4. chemischer Änderung des Blutes,
- „ 5. chemischer Änderung der Gewebeflüssigkeit.

II. Passive Wassersucht.

- 1. Durch Störungen im Abfluß der Gewebeflüssigkeit durch die Blutbahn,
- 2. Durch Störungen im Abfluß der Gewebeflüssigkeit durch die Lymphbahn.

Wie man sieht, sind hier nur die beiden von Cohnstein für die Entstehung der Transudation als maßgebend bezeichneten Faktoren, nämlich die Filtration und die Osmose, berücksichtigt. Wie sich aus dem Folgenden ergibt, sind aber unter krankhaften Verhältnissen noch andere Umstände zu berücksichtigen.

Wie aus der Besprechung der Energiequellen für den Säfteverkehr zu entnehmen ist, wird der Transsudationsvorgang außer von Filtration und Osmose noch von einer Reihe anderer Energiequellen beeinflusst. Aus diesem Grunde habe ich es für zweckmäßig erachtet, alle jene Störungen des normalen Säfteverkehrs, denen ein Einfluß auf den Transsudationsvorgang zugeschrieben wird, gesondert zu besprechen.

Diese Art des Vorgehens scheint mir schon deshalb empfehlenswert, weil fast immer mehrere Ursachen gleichzeitig wirken und es daher darauf ankommt, die verschiedenen Ursachen nach der Mächtigkeit ihres Einflusses auf die Ödembildung zu beurteilen.

A. Vasomotorische Störungen als Ursachen von Ödem. (Angio-neurotische Ödeme.)

Bei neuropathischen Individuen treten gelegentlich an der Haut krankhafte Erscheinungen auf, deren Ursache in einer Störung der normalen vasomotorischen Regulierung des Blutstromes und des Flüssigkeitsverkehrs gesucht wird. Diese Erscheinungen sind teils vorübergehende leichtere Veränderungen des Blutgehaltes und des normalen Turgors lokalisierter Hautstellen, wie Hyperämie und Schwellung, oder Erythem- und Urtikaria-ähnliche Affektionen, teils aber auch tiefgreifende und folgenschwere bleibende, Veränderungen, wie sie z. B. bei der Raynaudschen Krankheit vorkommen. Alle diese Erscheinungen haben das Gemeinsame, daß aus inneren Ursachen die Veränderungen auftreten, ohne daß eine äußere Noxe, ein Infektionsstoff oder ein Toxin nachweisbar wäre. Auch die sogenannten reflektorischen Ödeme Hysterischer (v. Recklinghausen⁹⁹⁾) gehören in diese Gruppe der **angio-neurotischen Ödeme**.

Wenn nun auch die Beteiligung der nervösen Zentralorgane bei der Entwicklung derartiger Ödeme nicht ausgeschlossen werden kann, da es sich fast immer um mehr oder minder psychopathische Individuen handelt, so ist doch auch eine regionäre Disposition der peripheren Blutgefäßbezirke äußerst wahrscheinlich.

Von den bei diesen Prozessen auftretenden Krankheitssymptomen sind die Rötung, Schwellung und die Bildung von Blasen mit serösem Inhalte (Urtikaria, Pemphigus) für die Erörterung des ätiologischen Momentes die wichtigsten.

Für die Frage, ob Ödeme auf rein angioneurotischer Grundlage entstehen können, sind einige experimentelle Tatsachen besonders hervorzuheben. Es ist bekannt, daß eine völlige Unabhängigkeit der Blutgefäße vom Nervensystem auf dem Wege der Durchschneidung der Nervenbahnen nicht erzielbar ist.

Eine solche Ausschaltung des Nervensystems erscheint nur durch die lokale Einwirkung von Giften erreichbar. Dabei ist die Beschränkung der Giftwirkung auf den vasomotorischen Apparat allein nicht sicher.

Es müßte denn gelingen, ein Gift zu finden, dessen Wirkung auf die peripheren Endapparate des vasomotorischen Endapparates beschränkt bleibt, also eine spezifische Wirkung auszuüben vermag, wie sie etwa dem Kurare hinsichtlich der quergestreiften willkürlichen Muskulatur zukommt.

Die Wirkung des Kurare auf die glatte Muskulatur mit Einschluß der Gefäßwände ist eine so ausgedehnte, daß dabei stets sehr beträchtliche Änderungen der Blutströmungsverhältnisse zustande kommen, wie z. B. Sinken des allgemeinen Blutdruckes.

Außer diesen Erwägungen, die sich auf die Resultate pharmakologischer Versuche stützen, ist noch eine Reihe von experimentellen Tatsachen bekannt geworden, die ich wegen der Wichtigkeit der Frage hier erwähne.

Seit Cl. Bernard nach Durchschneidung des Halssympathikus eine Hyperämie und Temperatursteigerung am Ohre des Kaninchens auftreten sah, galt der Satz, daß die Durchschneidung von vasokonstriktorischen Nerven allerdings vermehrte Blutfülle der Gefäße, nicht aber vermehrte Lymphbildung bewirke.

Dieser Versuch wurde vielfach wiederholt und die Untersuchungsergebnisse bestätigt. Es zeigt sich aber, daß die nach der Durchschneidung des Halssympathikus auftretende Hyperämie der Ohrgefäße weitaus geringer und regionär weniger ausgedehnt ist als die nach Reizung der zentralen Stümpfe der Nervi auriculares auftretende.

Werden nämlich außer dem Halssympathikus beim Kaninchen auch noch beide Nervi auriculares durchschnitten, so tritt eine Hyperämie auf, die alle Ohrgefäße betrifft und auch lange Zeit anhält, während nach der Durchschneidung des Halssympathikus allein, die Vasoparese auf das untere sichtbare Drittel der Ohrarterie beschränkt bleibt. Trotzdem außer in den durchschnittenen auch noch in den übrigen zum Ohre tretenden Nerven, z. B. den Fazialisfasern, denen des Trigeminus und des ram. auric. n. vagi noch vasomotorische Nerven enthalten sein dürften, ist doch die Hyperämie bereits sehr hochgradig und lange andauernd, den Charakter einer Vasoparalyse zeigend.

Ähnlich wie am Kaninchenohr verhalten sich auch an anderen Körperregionen die Blutgefäße nach der Durchschneidung der größeren präparierbaren Nervenstämme. Versuche über die Lymphströmung haben ergeben,

daß eine irgend beträchtliche Hyperämie auch mit vermehrter Lymphabsonderung einhergeht, wenn auch die letztere kürzere Zeit andauert als die Gefäßerweiterung.

Besonders instruktiv sind in dieser Hinsicht die Versuche mit Einspritzung von Indigokarmin in die Blutbahn (Rogowicz). Durchschneidet man sowohl den Halssympathikus als auch die Nervi auric. und spritzt dann den blauen Farbstoff in die Vena saphena des Tieres, so bläut sich das vasoparalytische Ohr sehr bald und intensiv nach der Injektion, entfärbt sich auch bald wieder, während das normale Ohr sich langsam und schwach blau färbt und nur ganz allmählich entfärbt. Wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, dringt der blaue Farbstoff aus den Blutgefäßen in die Gewebe des Ohres. Auch der große Halslymphstamm zeigt gelegentlich bei Injektion bedeutender Farbstoffmengen, in einer bestimmten Versuchsphase bläulich gefärbten Inhalt. Die Resultate der Versuche werden in dem Sinne gedeutet, daß im vasoparalytischen Ohr ein beschleunigter und vermehrter Lymphstrom herrscht.

Alle diese Versuche leiden an dem Mangel, daß nur die von den nervösen Zentralorganen zu den Blutgefäßen ziehenden Nervenbahnen durchtrennt waren.

Es wurde aber schon früher erwähnt, daß nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse über den Bau des vasomotorischen Nervensystems auch dann, wenn es gelänge, sämtliche Nervenbahnen zu durchtrennen, dennoch die Gefäße in dem Besitze einer gewissen Automatie verbleiben würden.

Bei diesem Stande unserer Kenntnis über die Erfolge der Nervendurchschneidung auf das Verhalten der Blutgefäße scheint mir ein Versuch besonders bemerkenswerter, bei dem nach Nervenreizung Ödem auftrat. Wenn man bei einem Hunde den peripheren Stumpf des durchschnittenen Nervus lingualis durch Induktionsströme von allmählich wachsender Stärke eine Zeitlang reizt, so gesellt sich zu der rasch eintretenden gewaltigen Hyperämie der betreffenden Zungenhälfte ein ausgesprochenes Ödem.

Dieser für die Lehre vom Ödem äußerst bedeutsame Versuch scheint nach den Mitteilungen von Cohnheim (allg. Pathologie I, S. 135) zuerst von Ostroumoff ausgeführt worden zu sein. Außer Cohnheim, dessen Vorlesungen über die örtlichen Kreislaufstörungen meiner Mitteilung zur Grundlage dienten, berichten noch Heidenhain und Rogowicz über diesen Versuch, mit dem sich in Heidenhains Laboratorium außerdem A. Marcacci¹⁰⁹⁾ beschäftigte, der darüber in einer Mitteilung berichtete.

Die Resultate der experimentellen Forschung lassen eine innige Beziehung zwischen Gefäßinnervation und Lymphbildung erkennen. Länger andauernde, hochgradige (paralytische) Hyperämie ist auch von vermehrter Lymphbildung, bzw. von erhöhter Transsudation begleitet. Daß auch eine Reizungshyperämie vermehrte, bis zur ödematösen Schwellung führende Transsudation bewirken kann, beweist der Lingualis-Versuch.

Unsere Kenntnis über die Innervation der Blutgefäße und insbesondere die zweifellos erkannte hochgradige Automatie einzelner Gefäßbezirke lassen ein Urteil über die Entstehungsursachen der sogenannten neurotischen Ödeme zu.

Zu der Lehre von den Ödemen neurotischen Ursprungs sei noch bemerkt, daß die im ersten Abschnitte besprochenen Energiequellen, die für die Bildung des normalen und krankhaften Transsudates in Betracht kommen, das Problem der Ödembildung auf viele verschiedene, oft ineinandergreifende ursächliche Momente zurückführen lassen.

Um nur eine dieser Ursachen zu kennzeichnen, hebe ich die Membranfunktion der Kapillarwand hervor. Nach dem über Membranfunktion im allgemeinen Mitgeteilten besitzt die Kapillarwand sicher die Eigenschaften einer Kolloidmembran. Diese Funktion muß variabel sein, nicht nur in bezug auf verschiedene Gefäßgebiete, was wir als erwiesen betrachtet haben, sondern auch für ein und dasselbe Kapillargebiet. Die Veränderlichkeit der Membranfunktion scheint aber eine normale Eigenschaft der Kapillarwand zu sein, und von ihr hängt offenbar zum großen Teile der Stoff- und Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe ab. Diese Eigenschaft der Gefäßwand muß in den einzelnen Abteilungen des Gefäßgebietes und in den verschiedenen Wandelementen qualitativ verschieden gedacht werden. So kommen die Enden des Gefäßgebietes mit den Venenwurzeln hauptsächlich für die Rücktranssudation und Hydrodiffusion in Betracht. Schon auf Grund der histologischen Tatsachen kann behauptet werden, daß die Anfänge der Venen einen anderen Wandbau zeigen als die Arteriolen.

Was die Qualitätsverschiedenheit der Wandelemente betrifft, so genügt die Bemerkung, daß die Endothelzelle der Kapillarwand höchst wahrscheinlich andere Eigenschaften als die zwischen den Zellen befindliche Kittsubstanz zeigen wird. Innerhalb welcher Grenzen quantitativ und qualitativ durch normale Einflüsse die Membranfunktion der Gefäßwand variiert, ist uns nicht bekannt. Zweifellos können aber sehr bedeutende Schwankungen in dieser Hinsicht angenommen werden. Als Beispiel diene das Gefäßsystem der Leber, dessen Funktion offenbar mit den mannigfachen Leistungen des Leberparenchyms in inniger Beziehung steht.

Wir wissen von der Leberzelle, daß sie bei der Glykogen- und Zuckerbildung, bei der Bildung von Harnstoff bzw. Harnsäure aus Amidosäuren und Ammoniak, bei der Bildung der Gallensäuren und bei anderen Leberfunktionen hauptsächlich beteiligt ist, und stellen uns vor, daß Fermente das wesentliche „Handwerkzeug“ der Zelle (Hofmeister⁹⁷) bilden. Diese Leistungen der Leberzelle erfolgen nicht kontinuierlich, sondern periodisch und höchstwahrscheinlich nicht gleichzeitig. Es ist nun die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß die Blutgefäße eines Organes von dessen Chemismus nicht nur indirekt (reflektorisch) auf dem Wege vasomotorischer Bahnen, sondern auch direkt beeinflußt werden. In neuerer Zeit angestellte Untersuchungen über die Beeinflussung der Transsudatbildung durch Salzionen (Chiari und Januschke³¹)) machen diese Annahme wahrscheinlich. Die Versuchsergebnisse sind zu spärliche, um sich ein Urteil darüber bilden zu können, welche Stoffe für den Flüssigkeitsverkehr zwischen Blut und Gewebe in Betracht kommen, und ob der hemmende oder fördernde Einfluß, den einzelne derselben auf die Flüssigkeitsansammlung im Gewebe äußern, ausschließlich oder hauptsächlich der geänderten Membranfunktion der Gefäßwand zugeschrieben werden muß. So viel scheint mir aber festzustehen, daß die von Cohnheim zuerst angenommene und auch heute noch festgehaltene Änderung der Gefäßwand (Alterationshypothese) durch die veränderliche Membranfunktion derselben und durch die Resultate aller neuen Untersuchungen auf physikalisch-chemischem Gebiete auf exakte Grundlagen gestellt ist (vgl. auch die Untersuchungen von Fleisher, Hoyt und Leo Loeb^{50—55})).

Bei den neurotischen Ödemen ist weder ein toxisches, noch ein stauendes Moment, noch auch eine primäre Alteration der Gefäßwand bei der ersten Entwicklung des erhöhten Transsudationsstromes beteiligt. Auch eine

primäre Änderung der osmotischen Verhältnisse zwischen Blut und Gewebe kommt nicht in Betracht.

Die einzig sicher nachweisbare Ursache dieser Ödeme liegt in einer Änderung der Innervationsverhältnisse der betreffenden Blutgefäßbezirke. Die Änderung der Innervationsverhältnisse ist bedingt durch eine abnorme Erregbarkeit, die individuell krankhaft und regionär umgrenzt sein kann. Die irriterbaren Elemente, deren Erregbarkeit geändert ist, müssen nicht in der Peripherie gelegen sein; es können auch auf reflektorischem Wege von Zentren aus die Erscheinungen ausgelöst werden.

Eine Innervationsstörung höchsten Grades könnte am Blutgefäßsystem zu einer völligen Ausschaltung jeder vasomotorischen Funktion der Gefäße führen.

Unter dieser Annahme sind auch jene hochgradigen Veränderungen der Gewebe, die schließlich zur Blasenbildung und auch zur Nekrose führen, verständlich. Daß mit der krankhaft geänderten Innervation auch eine Änderung des Gewebechemismus eintritt und dadurch Bedingungen für die weitere Entwicklung krankhafter Symptome gegeben sind, muß zugegeben werden. Die Innervationsstörung kann somit nur für das Initialstadium des Prozesses verantwortlich gemacht werden. Die weiteren Folgeerscheinungen zu erörtern, ist hier nicht der Ort.

B. Die mechanischen Störungen.

Krankhafte Erscheinungen des Lymphstromes, bzw. der Transsudation treten hauptsächlich bei Behinderung des Blutabflusses aus den Gefäßbezirken verschiedener Körperregionen auf.

Als eine Ursache des Ödems in Geweben, die durch den Bau und ihre Funktion besonders disponiert sind, wird eine Stauung des Blutes im Venensystem angenommen (**Stauungsödem**).

Alle Momente, welche für die Entstehung einer Blutstauung in den Venen in Betracht kommen, stehen auch zur Entwicklung von Ödemen in Beziehung.

Für die Entwicklung der Hypostasen, der Varicen und des Anasarkas an den unteren Extremitäten wird die Wirkung der Schwerkraft als mitbeteiligt betrachtet. Die Verminderung des Venenquerschnittes durch Thromben, Ligatur, Kompression, kann je nach den örtlichen Verhältnissen des kollateralen Blutabflusses zu Ödem führen. Andere Momente liegen in der durch die Herz-tätigkeit bedingten Änderung der Blutströmung, teils infolge von Herzfehlern, insbesondere nach dem Ausfall der Kompensation, teils infolge von länger andauernden, besonders fieberhaften Krankheiten.

Bei allen diesen krankhaften Ursachen der Ödembildung ist der Einfluß der venösen Stauung kenntlich, aber in vielen Fällen ist das stauende Moment nicht auf einfache mechanische Verhältnisse allein zurückzuführen, sondern es sind häufig noch andere Umstände, wie z. B. Gefäßwandänderung, mitbeteiligt.

Am einfachsten liegen die Verhältnisse im Tierversuch bei Venenligatur. Solche Fälle, wie sie das Experiment aufweist, kommen allerdings auch unter Umständen bei Menschen als krankhafte Folgezustände bei durch Umschnürung behindertem venösem Abflusse vor.

Der klassische Versuch von Ludwig und Tomsa^{156, 157)} am Hoden des Hundes hat den Nachweis geliefert, daß nach Unterbindung des Plexus pampiniformis der Lymphstrom aus den Lymphgefäßen des Hodens gleich nach dem Verschlusse der venösen Abflußwege ansteigt, daß eine beträchtliche

Schwellung des Organs auftritt und mit zunehmender Schwellung der Lymphabfluß allmählich abnimmt und endlich ganz aufhört.

Unter dem Mikroskope hat Cohnheim³³⁾ den Einfluß der venösen Stauung auf den Kreislauf an der Zunge des Frosches untersucht. Man sieht da als erste Folge einer Behinderung des venösen Abflusses den Kapillarpuls auftreten; daran schließt sich die pendelnde Bewegung der Blutsäule in den Arteriolen und arteriellen Kapillaren als Ausdruck der Erhöhung des Widerstandes in der Blutbahn. Diese Erscheinung, die mit „*va-et-vient*“ bezeichnet wurde ist von oft sehr deutlich ausgeprägten Änderungen der Lichtung der Arterien begleitet. Diese vasomotorische Arbeit der Arterien ist besonders deutlich an der Schwimmhaut von *Rana temporaria* nach Unterbindung der Venen in der Leistenbeuge zu sehen*).

Im weiteren Verlaufe des Versuches folgt eine Anschoppung der Blutbahn mit Blutkörperchen von den Venen her. Diese Anschoppung ist oft so hochgradig, daß einzelne Gefäße mit einem scharlachroten Pfropf roter Blutkörperchen völlig erfüllt sind. Mit dieser totalen Erfüllung der Gefäße durch rote und farblose Blutkörper hört jede Blutbewegung auf. Bei sorgfältiger Betrachtung des Anschoppungsprozesses von seinem Beginne an sieht man deutlich, wie die plasmatischen Strecken zwischen den einzelnen Blutscheiben immer kleiner und spärlicher werden und die Blutscheiben schließlich dicht aneinandergepreßt werden.

Dieser Anschoppungsprozeß ist der mikroskopische Ausdruck des Transsudationsvorganges von Blutplasma durch die Wand der Blutgefäße in das benachbarte Gewebe.

Außerdem kann man an manchen Stellen des Gefäßbezirkes den Durchtritt von körperlichen Elementen des Blutes durch die Gefäßwand beobachten. Am auffälligsten erscheint die Diapedese der Erythrocyten, die gelegentlich zur Anhäufung beträchtlicher Mengen roten Blutes im Gewebe führt (Extravasate vgl. Kap. II. S. 293).

An der Zunge des Frosches, seltener an der Schwimmhaut, kommt es bei längerer Versuchsdauer zu einer mikroskopisch kenntlichen Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe und den Lymphsäcken. Die Resultate der experimentellen Forschung lassen den Einfluß der venösen Stauung auf den vermehrten Flüssigkeitsgehalt der Gewebe und die Steigerung des Lymphstromes zweifellos erscheinen.

Jede irgend beträchtliche venöse Stauung führt zu vermehrter Transsudation von Blutflüssigkeit durch die Wand der Kapillaren. Diese Transsudation erfolgt zum mindesten bei Beginn des Versuches infolge der Steigerung des kapillaren Blutdruckes, und zwar bei erhaltener, normaler Beschaffenheit der Kapillarwand.

Diese Annahme erscheint für den Beginn des Versuches schon deshalb gerechtfertigt, weil der Wasserreichtum der aus den Lymphgefäßen abströmenden Stauungslymphe darauf hindeutet, daß eine irgend beträchtliche Menge von gelösten kolloidalen Substanzen bei Beginn der venösen Stauung nicht transsudiert. Es handelt sich offenbar um einen Filtrationsprozeß, der durch die spezifischen, in den einleitenden Kapiteln besprochenen normalen Eigenschaften der Kapillarwand beeinflußt wird.

*) Vena femoralis, Vena ischiadica, allenfalls auch der kollateralen Stämme, d. i. Vena iliaca transversa und ramus abdom. ven. fem.

Im Verlaufe des Versuches treten mit der Zunahme des Kapillardruckes, mit der Behinderung und dem schließlichen Aufhören des Blutstromes ungünstige Ernährungsbedingungen auf, deren Andauer eine Änderung der Permeabilitätsverhältnisse der Kapillarwand, wohl auch Kontinuitätstrennung derselben herbeiführen können.

Diese Folgezustände treten bei andauernder venöser Stauung je nach der Empfindlichkeit des Gefäßsystems früher oder später in verschiedener Intensität auf. Trotz dieser den Versuchsverlauf begleitenden Nebenumstände zeigen die Versuchsergebnisse doch deutlich, daß: Andauernde und zunehmende Steigerung des kapillären Blutdruckes zu vermehrter Transsudation führt.

Für die Richtigkeit dieser Auffassung sprechen außer den bereits erwähnten Tierversuchen am Hoden des Hundes (Ludwig und Tomsa) und an der Zunge des Frosches (Cohnheim) auch noch die physikalischen Untersuchungen über den Einfluß des extravaskulären Druckes auf das Strömen von Flüssigkeit in permeablen Röhren, über welche in dem Abschnitte „Filtrationstheorie“ berichtet wurde. Dort wurde ausdrücklich erwähnt, daß bei gegebener Permeabilität und sonstigen konstanten Verhältnissen die Transsudationsgeschwindigkeit ausschließlich von der Druckdifferenz zwischen Binnendruck im Strömungsrohr und Außendruck im Geweberohr abhängig ist. Es zeigt sich eine auffällige Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Tierversuche und jenen des „schematischen Versuches“, der die Beteiligung der Filtration bei der Entwicklung der Stauungsödeme sicherstellt.

Der „schematische Versuch“ läßt auch erkennen, daß die Schnelligkeit, mit der die Ansammlung von Flüssigkeit außerhalb der Blutbahn im Gewebe zustande kommt, unter anderem auch von dem steigenden Gewebedruck abhängig ist.

Jede, wenn auch noch so geringe Steigerung des Gewebedruckes über die Grenzen der Norm, also jede übernormale Füllung der Gewebespalten und der Lymphbahn führt zu einer Belastung der Blutgefäße von außen, die sich wegen des im Blutgefäßsystem herrschenden Druckgefälles am ehesten und ausgiebigsten an den Venen bemerkbar machen muß. In den letzteren herrscht der niedrigste Blutdruck, und deshalb wird jede Erhöhung des extravaskulären Gewebedruckes sich als stauendes Moment für den Blutstrom bemerkbar machen.

Gleichzeitig begünstigt die durch extravaskuläre Drucksteigerung bedingte Stauung in den Venen die Transsudation, und so kommt es bei der stets vorhandenen Insuffizienz der Lymphgefäße (Cohnheim) zur Schwellung des Gewebes, und wenn das Gewebe nicht oder nur wenig dehnbare Hüllen hat, zur Sistierung des Blutstromes in den Gefäßen und der gesamten Flüssigkeitsbewegung im Gewebe.

In solchen Fällen extravaskulärer Drucksteigerung mit sekundär folgender Beeinträchtigung des Blutstroms bis zur Stagnation oder Stasis, bietet das mikroskopische Bild des Kreislaufes Erscheinungen, die anscheinend mit den Resultaten des „schematischen Versuches“ (siehe Filtrationstheorie) nicht übereinstimmen. Wie nämlich erörtert wurde, kommt es beim „schematischen Versuche“ zur Kompression des Strömungsrohres an dem venösen Ende des permeablen Schlauchteiles (S. 364 u. f.) infolge der Zunahme des Druckes im Geweberohr. Eine Kompression, beziehungsweise Verengung sieht man am tierischen Blutgefäßsystem nie, da hier die Anschoppung der Blutgefäße mit Blutkörperchen auftritt.

Unsere Kenntnisse über die physiologischen Bedingungen des normalen Blutkreislaufes lassen es verständlich erscheinen, daß die Behinderung des venösen Abflusses einen mächtigen Einfluß auf die Blutströmungs- und Transsudationsverhältnisse eines Gefäßgebietes ausübt.

Der Einfluß der venösen Stauung ist schon deshalb ein weitaus größerer als der der aktiven oder arteriellen Hyperämie, bei der es ja auch zur Drucksteigerung im Kapillargebiete kommt, weil im Falle der venösen Stauung jede vasomotorische Regulierung des Blutstromes erfolglos bleibt und die wichtigsten Abflußwege für die im Gewebe angesammelte Flüssigkeit, die Venen, versagen.

Die Bedeutung der Venen für die Resorption und insbesondere für die Wasserabfuhr aus den Geweben ist bekannt. Die Versuche über die Aufsaugung von Salzlösungen (Asher, Leathes¹²⁹) und Farbstoffen (Starling und Tubby²²¹) durch die Blutgefäße haben ergeben, daß in bezug auf die Bewältigung großer Flüssigkeitsmengen und die Herstellung der Isotonie zwischen Blut- und Gewebeflüssigkeit den Blutgefäßen eine weit größere Bedeutung zukomme als den Lymphgefäßen.

Diese resorptive Tätigkeit beruht auf der **Rücktranssudation** von Flüssigkeit aus den Geweben in die Blutbahn und kommt je nach dem Bau der Organe und der Anordnung der Blutgefäße in verschiedener Weise zur Geltung.

Nach dem über die Filtrationstheorie Mitgeteilten ist ersichtlich, daß überall dort, wo die Blutgefäße in einem Gewebe von festem Gefüge verlaufen und mit der Umgebung durch die Adventitia oder durch Faserzüge innig verbunden sind, die Bedingungen für eine ausgiebige und andauernde „Rücktranssudation“ (Backfiltration der englischen Forscher) bedeutend günstiger sind als in lockerem Gewebe. In dem letzteren kommt es viel leichter zu einer Schwellung des Gewebes und in jenen Geweben, die in eine unnachgiebige Hülle eingeschlossen sind, zu einer Beeinträchtigung des Blut- und Lymphstromes (siehe auch „Resorption“).

Das Auftreten einer ödematösen Schwellung an bestimmten, besonders disponierten Körperstellen, wie z. B. an der Haut der unteren Augenlider, hat offenbar in diesen Verhältnissen seinen Grund.

Ebenso sind hier die folgeschweren Erscheinungen zu erwähnen, die mit der erhöhten, allerdings meist entzündlichen Transsudation aus den Blutgefäßen des Knochenmarkes und der Knochensubstanz einhergehen. Im letzteren Falle sind es die nicht nachgiebigen Wandungen der Haversschen Kanäle, die bei zunehmender Transsudation die Belastung der Blutgefäße von außen her durch den vollen Druck des Transsudates bewirken und die Entwicklung einer ausgiebigen Rücktranssudation ungünstig beeinflussen.

Das Bestehen einer „Rücktranssudation“ wird außer durch die angeführten Resorptionsversuche und die Resultate des „schematischen Versuches“ mit den toten tierischen Membranen auch noch durch eine Reihe experimenteller Tatsachen aus anderen Forschungsgebieten unzweifelhaft gemacht. Hier seien nur die Erfahrungen über den Einfluß der Blutung auf die Zusammensetzung des Blutes und auf das mikroskopische Bild des Kreislaufes erwähnt. Nach jeder irgend beträchtlicheren Blutung nimmt das Blut eine hydrämische Beschaffenheit an, auch dann, wenn keine Zufuhr von Flüssigkeit durch den Verdauungstrakt stattfindet.

Für die Entstehung der Hydrämie wird eine Aufnahme von Flüssigkeit aus den Geweben in die Blutbahn verantwortlich gemacht. Diese Flüssigkeitsaufnahme soll einerseits durch einen vermehrten Abfluß von Lymphe aus den großen Lymphstämmen in die Blutbahn, also durch Beschleunigung des Lymphstromes, andererseits durch „Rücktranssudation“ im Gebiete der Blutkapillaren bedingt sein.

Die „Rücktranssudation“ kann man an der Schwimmhaut des Frosches unter dem Mikroskop direkt beobachten. Nach jeder beträchtlichen Blutung kommt es in den Schwimmhautgefäßen zu einem Stillstande des Blutlaufes und bald darauf zu einer deutlichen, meßbaren Erweiterung der kleinsten Blutgefäße. Da nach der Blutung das in den Schwimmhautgefäßen strömende Blut sehr arm an körperlichen Elementen ist, so findet man leicht solche Stellen des Kapillargebietes, in denen einzelne Erythrocyten in der Gefäßlichtung, im Plasma schwebend angetroffen werden. An solchen Stellen tritt nun gelegentlich eine allmähliche Erweiterung des Blutgefäßes auf, ohne daß das beobachtete Blutkörperchen irgendeine durch Strömung bedingte Bewegung zeigt. Diese Erscheinung beweist, daß der mit der Erweiterung gleichzeitig auftretende vermehrte Füllungszustand des Blutgefäßes nicht durch einen Flüssigkeitsstrom von benachbarten Gefäßen, sondern durch einen solchen aus dem Gewebe, also durch Transsudation bedingt ist.

Die Erkenntnis des mächtigen Einflusses der „Rücktranssudation“ auf den Flüssigkeitsverkehr ist für die Deutung der Ergebnisse einer Reihe von experimentellen Untersuchungen von besonderer Bedeutung. Wie schon erwähnt, hat man nach Durchschneidung von vasomotorischen Nerven Hyperämie auftreten sehen, ohne daß dabei der Lymphabfluß vermehrt gewesen wäre. Man hat dieses Versuchsergebnis als einen Einwand gegen die „Filtrationstheorie“ betrachtet. Die aktive Hyperämie, die als Lähmungs- oder Reizerfolg von Vasomotoren auftreten kann, muß jedenfalls zu einer Steigerung des Blutdruckes im Kapillargebiete führen. Mit Steigerung des Blutdruckes im Kapillargebiete muß nach der Filtrationstheorie eine vermehrte Transsudation und daher auch vermehrter Lymphabfluß auftreten. Es ist schon erwähnt worden, daß bei hochgradiger Hyperämie nach Durchschneidung mehrerer Nervenbahnen eine Beschleunigung des Lymphstromes auftritt (Rogowicz²⁰²), und daß bei Reizung des N. lingualis beim Hunde mit der Vasodilatation auch ein Ödem auftreten kann (Ostroumoff¹⁵⁷), Cohnheim³⁹), Heidenhain⁸⁵), Marcacci¹⁶³)). Es zeigt sich also, daß unter bestimmten Umständen auch bei aktiver Hyperämie vermehrte Transsudation auftritt. Wenn wir aber diese Fälle nicht in Betracht ziehen, sondern nur die Ergebnisse jener Versuche berücksichtigen, bei denen die aktive Hyperämie von keiner sichtlich vermehrten Transsudation begleitet ist, so ergibt sich nach dem über die „Rücktranssudation“ Mitgeteilten folgender Schluß:

Die Regelung des vermehrten Flüssigkeitsaustrittes aus den Kapillaren bei aktiver Hyperämie ist eine Leistung der Blutabflußwege (vgl. Marchand, Hyperämie, dieses Hdb. II. Bd. S. 247). Die „Rücktranssudation“ vermag die durch aktive Hyperämie gelieferten Transsudatmengen zu bewältigen. Die Lymphbahn scheint bei dieser Leistung nicht beteiligt zu sein und ist überhaupt für die Bewältigung größerer Flüssigkeitsmengen insuffizient, d. h. aus der Lymphbahn fließen infolge vermehrter krankhafter Transsudation dann größere Lymphmengen ab, wenn die Schwellung im Gewebe auftritt. Es scheint also, daß der Lymphabfluß erst dann erhöht wird, wenn die Regulierung durch „Rücktranssudation“ oder „Resorption“ nicht mehr genügt.

Mit dieser Ansicht ist auch die bekannte und früher bereits erwähnte Tatsache vereinbar, daß die Unterbindung sämtlicher Lymphgefäße am Beine des Hundes bei erhaltenem Blutkreislaufe keine Schwellung des Gewebes herbeiführt. Es genügen offenbar die Abflußwege durch die Blutbahn, um eine beträchtlichere Schwellung des Gewebes zu verhindern.

C. Veränderung der Eigenschaften und des Gefüges der Gefäßwand als primäre Ursache des Ödems.

(Alterationshypothese, entzündliches Ödem.)

Wenn wir die neurotischen Ödeme gesondert betrachteten, so geschah das deshalb, weil nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse über die Innervation der Blutgefäße die Annahme einer Störung in der Nervenfunktion allein als Ursache vorübergehender leichterer oder dauernder schwerer Schädigungen des Säfteverkehrs vollkommen gerechtfertigt erscheint.

Die sogenannte Alteration der Gefäßwand, die zuerst von Cohnheim³³⁾ und Samuel^{214, 215)} als Ursache der „Entzündung“ angenommen wurde, besteht nach der Ansicht dieser Forscher nicht lediglich in einer Ausschaltung oder Änderung der Vasomotorenleistung.

Cohnheim versteht unter Alteration der Gefäßwand eine „Änderung des Filters“, das die Wand der Haargefäße darstellt, während Samuel von einer Änderung der molekulären Struktur spricht. Beide Forscher stimmen darin überein, daß eine einfache Vasomotorenparalyse nicht das Wesen der „Alteration“ darstelle, sondern daß tiefergehende Änderungen des Gefüges der Gefäßwand dabei beteiligt sind. Über das Wesen dieser Änderungen sprechen sich Cohnheim und Samuel außer in der oben angedeuteten allgemeinen Art nicht weiter aus.

Bei Beurteilung des Einflusses der Energiequellen für den normalen Transsudationsvorgang, die im II. Abschnitte besprochen wurden, ergibt sich, daß wir an der normalen Gefäßwand, nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse, eine Mannigfaltigkeit von Eigenschaften unterscheiden müssen.

Betrachten wir nur die Permeabilitätsverhältnisse, so haben wir dabei die Filtrations- von der Diffusionspermeabilität zu unterscheiden, die beide von dem normalen chemisch-physikalischen Gefüge der kolloidalen Gefäßmembran abhängig sind. Andere Eigenschaften der Gefäßwand berücksichtigen wir hier nicht weiter, da uns ein Anhaltspunkt für die Beurteilung ihrer Wirksamkeit fehlt.

Das Wesentliche liegt in der Tatsache, daß solche Schädigungen der Gefäßwand, die als eine Änderung der Struktur derselben aufgefaßt werden können, tatsächlich einen bedeutenden Einfluß auf den Transsudationsvorgang haben werden.

Die Versuche Cohnheims und Lichtheims³⁷⁾ über Hydrämie und **hydrämisches Ödem** zeigen, daß eine durch Infusion kleiner Mengen von Kochsalzlösung in das Blut erzeugte künstliche Hydrämie zwar einen vermehrten Lymphstrom aus dem Ductus thoracicus, aber kein Ödem der Organe, insbesondere kein Hautödem bewirke. Eine mäßige künstliche Hydrämie führt aber stets zu vermehrter Harnabsonderung. Andere Versuchsergebnisse erhält man bei Infusion sehr beträchtlicher Mengen von Kochsalzlösung. Es tritt auch hier eine vermehrte Harnsekretion, gleichzeitig aber auch Flüssigkeitsansammlung an verschiedenen Stellen des Körpers mit Ausnahme der Haut auf. Am ausgeprägtesten ist die Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle und ihren Organen. Es herrscht Ascites, Ödem der Schleimhäute des Darmtraktes, der Leber, der Lymphdrüsen, des Pankreas, der Nieren; auch die Submaxillaris — die Tränendrüsen — die Sublingualis und das lockere Bindegewebe zwischen den Muskeln werden ödematös.

Besonders hervorzuheben ist, daß die Eingeweide der Brusthöhle, der Herzbeutel, die Pleurahöhlen, das Zentralnervensystem und, wie schon erwähnt, das Unterhautzellgewebe frei von Flüssigkeitsansammlung waren.

In einzelnen Fällen, häufiger bei Kaninchen, seltener bei Hunden, tritt bei Injektion sehr großer Mengen von Kochsalzlösung akutes Lungenödem auf, das den Tod herbeiführt.

Das Resultat dieser Versuche läßt sich dahin zusammenfassen, daß eine hochgradige hydrämische Plethora Ödem einiger, besonders disponierter Organe herbeiführt. Die vermehrte Transsudation kennzeichnet sich zuerst in einem vermehrten Lymphstrom im Duct. thoracicus (Leberlymphe), weiterhin kommt es zur Aufspeicherung von Flüssigkeit in dem Bindegewebe der erwähnten Organe und zu Höhlenhydrops.

Ausgesprochenes Anasarka kam bei diesen Versuchen niemals vor (Cohnheim und Lichtheim).

Zweifellos ist also die Gefäßwand und der normale vasomotorische Apparat im Vereine mit den Wasserausscheidungsapparaten des Körpers imstande, eine mäßige hydrämische Beschaffenheit des Blutes zu kompensieren. Bei Überfüllung des Gefäßsystemes mit hydrämischem Blute zeigen die Blutgefäßsysteme verschiedene Empfindlichkeit, und die Blutgefäße der Haut zeichnen sich durch besondere Widerstandsfähigkeit aus.

Hautödem tritt nach Kochsalzinfusion erst dann auf, wenn irgendeine Noxe auf das Gewebe der Haut eingewirkt hat (Jodpinselung, Insolation). Die Ödeme der Haut, die nach der Einwirkung derartiger Agentien auftreten, sind auf den Einwirkungsbezirk beschränkt und sind je nach der Intensität der Einwirkung verschieden hochgradig.

Ebenso instruktiv wie die Versuche über künstliche Hydrämie sind die Versuche Cohnheims^{33, 34)} über die Folgen der zeitweiligen Absperrung der Blutzufuhr.

Am Kaninchenohr kann man durch eine um die Wurzel des Ohres gelegte Ligatur die Blutzufuhr völlig aufheben. Löst man die Ligatur nach einiger Zeit, so rötet sich das Ohr nach Wiederherstellung des Kreislaufes und schwillt allmählich an. Die Schnelligkeit, mit der sich die Schwellung entwickelt, und der Grad derselben sind durchaus abhängig von der Dauer der künstlichen totalen Anämie, die durch Anlegung der Ligatur erzeugt ist. Dabei zeigen verschiedene Blutgefäßbezirke und Organewebe eine sehr verschiedene Empfindlichkeit. Während das Gewebe, bzw. die Blutgefäße des Kaninchenohres eine acht- bis zehnstündige totale Anämie insoferne ertragen, als nach Lösung der Ligatur und Wiederherstellung des Blutstromes zwar Hyperämie, Ödem und allenfalls Hämorrhagien auftreten, aber nach einigen Tagen die Rückkehr zur Norm erfolgt, verhalten sich andere Blutgefäßbezirke anders. Am Darm tritt nach sechsständiger, bei der Niere nach etwa zweistündiger Andauer der Ligatur ausnahmslose eine zur Nekrose führende Schädigung der Blutgefäße und des Gewebes ein. Die Bestimmung der verschiedenen Empfindlichkeit verschiedener Blutgefäßbezirke und Gewebe gegenüber der Anämie gelten für das Kaninchen und stellen Mittelwerte dar. Schon bei ein und derselben Tierart wechseln diese Zahlen nach dem Alter und nach der Rasse. Jugendliche Tiere ertragen im allgemeinen den Insult der lokalen Anämisierung eines Körperteiles leichter als ältere Individuen. Die Gewebe von Fröschen, an denen Cohnheim eben-

falls experimentierte, zeigen eine größere Resistenz als die Gewebe von Warmblütern.

Für die Lunge und den Darm des Frosches ist beispielsweise die kritische Zeitdauer für die Wiederherstellung normaler Verhältnisse eine 12—18stündige Anämie.

Eine Kritik dieser Versuche ergibt, daß jede, wenn auch nur kurzdauernde totale Anämie eine Reaktionserscheinung herbeiführt, deren auffällige Symptome auf Veränderungen des Blutgefäßsystemes schließen lassen.

Dauert die Anämie nur kurze Zeit, so tritt mit dem Wiederbeginn des Blutstromes eine Hyperämie auf, die mit einer Erweiterung sämtlicher Blutgefäße des Ohres einhergeht. Die Erweiterung der Blutgefäße besteht, wie die mikroskopische Beobachtung der Schwimmhautgefäße des Frosches lehrt, schon während des anämischen Zustandes und erstreckt sich insbesondere auf das Gebiet der Kapillaren und der kleinsten Arterien.

Die Ursache der Erweiterung bei akut einsetzender Anämie kann teils auf eine Leistung der vasomotorischen Apparate, teils auf einen Ausgleich zwischen Gewebedruck und Blutdruck zurückgeführt werden. Die letztere Ursache ist dann wirksam, wenn mit dem Eintritte der Anämie der Blutdruck in den Gefäßen herabgesetzt ist, was nur dann der Fall ist, wenn bei Anlegung der Ligatur eine Venenstauung vermieden wurde.

Hat die Blutleere längere Zeit angedauert, so entwickelt sich mit dem Wiederbeginne des Blutstromes mit der Hyperämie auch eine Schwellung des Gewebes, die auf einem vermehrten Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen beruht. Bei mäßiger Schwellung findet man in den Gewebelücken nur seröse Flüssigkeit und sehr spärliche körperliche Elemente. Bei hochgradiger Entwicklung der Symptome, also nach längerer Dauer der Blutleere, ist nicht nur der Grad der Schwellung sehr beträchtlich, so daß z. B. das Kaninchenohr in der Mitte etwa 1 cm Dicke mißt, sondern es rötet sich auch das Transsudat und quillt an einzelnen Stellen durch Risse der Epidermis hervor. In solchen exzessiven Fällen kommt es gelegentlich auch zur Ausbildung lokalisierter Eiterherde, deren Entstehung offenbar durch sekundäre Infektion von den verletzten Epitheldecken aus bedingt wird.

Die einer länger dauernden Blutleere der Gefäße folgende Reaktionserscheinung zeigt somit im Beginne ihrer Entwicklung die Kennzeichen eines Ödemes, und zwar jener Art, die wir als **entzündliches Ödem** bezeichnen. Der Übergang dieses Ödems in die Form einer heftigeren biologischen Reaktion, die als „Entzündung“ bekannt ist, ist in dem gegebenen Falle ein ganz allmählicher, durchaus von der längeren Dauer der Blutsperre bedingter. Die von vielen Pathologen gebrauchte Bezeichnung „seröse Entzündung“ erscheint für diese Art des Ödems ganz angemessen.

Die Beurteilung der Art der Gefäßveränderung ist nach der ganzen Anlage des Versuches schwierig. Zwar hat Cohnheim, um ein Urteil über die Beteiligung der Nerven an dem Reaktionsprozesse zu gewinnen, die Ligatur mit Ausschaltung der Blutgefäße angelegt, so daß alle zum Gewebe führenden Nervenbahnen abgeschnürt wurden. In diesem Falle konnte die Ligatur weit über die kritische Zeitdauer liegen bleiben, ohne daß während der Ligatur oder nach Lösung derselben eine Schwellung an einer anderen als gerade an der Ligaturstelle auftrat. Eine Hyperämie ist das einzige Symptom, das als Erfolg dieser Versuchsanordnung zu beobachten ist.

Nach dem früher über die Vasomotoren Mitgeteilten wäre es gefehlt, zu

meinen, daß mit der Nervenabschnürung die Gefäße ihres vasomotorischen Regulierungsvermögens total beraubt worden seien. Durch Unterbrechung aller afferenten und efferenten Leitungsbahnen, mit Ausnahme jener, die etwa in der Wand der Blutgefäße an der Ligaturstelle unverletzt geblieben sind, wurden die Gefäße lediglich unabhängig von den zentralen Teilen des Nervensystems und von den außerhalb des Ligaturbezirkes liegenden Ganglien.

Möglicherweise ist aber eine gewisse Automatie der Blutgefäße, soweit sie von den in der Peripherie gelegenen Teilen des vasomotorischen Systems abhängt, erhalten geblieben.

Wenn wir daher die Frage nach der Ursache der vermehrten Transsudation bei dem Anämieversuche beantworten wollen, so müssen wir eine ganze Anzahl von Faktoren berücksichtigen.

Eine einfache Überlegung auf Grund der im II. Abschnitte gegebenen theoretischen Erörterungen ergibt, daß der vermehrte Flüssigkeitsstrom durch die Wand der Gefäße in das Gewebe sowohl durch eine vermehrte Durchlässigkeit der Gefäßwand als auch durch Erhöhung der Druckdifferenz zwischen Blut- und Gewebedruck zugunsten des ersteren bedingt sein kann.

Sowohl die Änderung der Druckdifferenz als auch die Änderung der Permeabilität können als eine Folge geänderter vasomotorischer Leistung aufgefaßt werden. Die jeder ödematösen Schwellung vorangehende Hyperämie, bezw. Erweiterung der Gefäße ist bedingt durch die Schädigung des vasomotorischen Apparates, und die Erhöhung des Blutdruckes ist eine Begleiterscheinung der Hyperämie.

Die Permeabilitätsänderung, soweit sie sich in den Fällen mäßigen Ödems als Folge einer kurzdauernden Blutleere bemerkbar macht, kann die Folge einer bereits eingetretenen Läsion der Gefäßwand sein. Daß bei einer längerdauernden Herabsetzung der normalen Ernährungsbedingungen schließlich alle Gewebebestandteile geschädigt werden, wird ohne weiteres zuzugeben sein. Es wird eben nur darauf ankommen, zu ermitteln, ob jene Elemente oder funktionellen Mechanismen, die den regelmäßigen Flüssigkeitsverkehr vermitteln, der Anämie gegenüber alle in gleicher Weise empfindlich sind, oder ob Unterschiede bestehen.

In bezug auf verschiedene Gefäßbezirke bestehen solche Unterschiede der Empfindlichkeit wie durch den Bau der Gefäße und durch die Versuche über künstliche Hydrämie nachgewiesen ist.

Auch die einzelnen Apparate, die den Flüssigkeitsverkehr regeln, sind in verschiedenen Gefäßbezirken von verschiedener Leistungsfähigkeit. Daß manche Gefäßbezirke in dieser Hinsicht Unterschiede aufweisen, ist durch die Resultate der experimentellen Untersuchungen festgestellt und durch die eingangs besprochenen morphologischen Eigentümlichkeiten einzelner Gefäßbezirke erwiesen. So sind die Blutgefäße der Muskulatur besonders erweiterungsfähig, die der Haut sind wieder wegen ihrer Beziehung zur Wärmeregulierung vasomotorisch empfindlicher ausgestattet als andere.

Es darf aber auch angenommen werden, daß in ein und demselben Gefäßbezirke die Empfindlichkeit der morphologisch und funktionell verschiedenen Elemente der Gefäßwand gegenüber ein und derselben Noxe eine verschiedene sei. Ich habe absichtlich hier die allgemeine Bezeichnung Empfindlichkeit gewählt, da es bei diesen Versuchen über Ödem infolge von Anämie sowohl die „Überlebensfähigkeit“ der Gewebeelemente und deren

„Erregbarkeit“, als auch rein chemisch-physikalische Qualitäten derselben in Betracht kommen.

Sicher steht nur fest, daß die normale Gefäßwand imstande ist, einen regelmäßigen Transsudationsstrom selbst dann zu erhalten, wenn auch das Blut eine hydrämische Beschaffenheit hat und die Nierenfunktion normal ist. Bei Wasserretention versagt die Gefäßwand (nephritisches Ödem).

Bei totaler Blutleere büßt die Gefäßwand und der gesamte, den Flüssigkeitsverkehr regelnde Apparat die normalen Eigenschaften sehr bald ein. Nach kurzdauernder Blutleere schwinden die nach Wiederbeginn des Kreislaufes aufgetretenen Erscheinungen der vermehrten Transsudation in kurzer Zeit. Mit der Andauer der Blutleere steigert sich die Läsion der Gefäßwand und kann so hochgradig werden, daß nach Wiederherstellung des Blutlaufes nicht nur Ödem, sondern die charakteristischen Erscheinungen der Entzündung auftreten. Die Gefäßwandläsion ist in letzterem Falle offenbar in dem allmählichen Schwinden der biologischen Energie der Wandelemente zu suchen und kann daher nicht bloß in einer Funktionsstörung gesucht werden, sondern wird auch zu mehr oder minder ausgedehnten Strukturänderungen führen. Auch das frühzeitige Absterben einzelner Elemente und Verletzungen sind nicht ausgeschlossen. Diese in einer Gefäßläsion gelegenen Ursachen örtlicher Kreislaufstörungen stehen somit nicht nur zur Ödembildung, sondern auch je nach dem Grade ihrer Ausbildung zu anderen, schwereren krankhaften Erscheinungen des Gewebes in ätiologischer Beziehung.

Über die bei diesen Versuchen auftretende Hyperämie vgl. Marchand, Die Störungen der Blutverteilung, dieses Hdb. II. Bd. S. 263.

Eine Änderung der Beschaffenheit der Gefäßwand wird als primäre Ursache des vermehrten Flüssigkeitsaustrittes auch bei dem **kachektischem Hydrops** und bei den toxischen Formen des Hydrops angenommen.

Die toxischen Formen des Hydrops sind dadurch ausgezeichnet, daß Giftsubstanzen bei der Entstehung des Hydrops beteiligt sind.

Gifte können von außen in den Körper eindringen und direkt auf die Gewebe einwirken, oder aber sie kommen in den Säftestrom und verbreiten sich über den ganzen Körper. So erzeugen Gifte von Pflanzen und Tieren an der Eintrittspforte lokalisierte Ödeme mit Blasenbildung, die auch nach der Aufnahme der Gifte in den Kreislauf auf bestimmte, besonders disponierte Stellen beschränkt sein können.

Auch bei Autointoxikationen und bei den Retentionsintoxikationen infolge des Versagens der Ausscheidungsorgane kommt es zu Hydrops.

Die hydropischen Erscheinungen dieser Krankheiten werden zum Teil durch die toxische Wirkung der im Säftestrom kreisenden Substanzen erklärt. Dabei stellt man sich vor, daß z. B. eine urämische Blutbeschaffenheit, wie sie bei Nierenleiden vorkommt, zur Intoxikation führt. Das Bild einer derartigen Intoxikation ist aber ein so kompliziertes, daß für die allenfalls dabei auftretenden Ödeme und Hydropien außer den Einwirkungen der Noxe auf die Gefäßwand auch noch andere Umstände wirksam sein dürften. Schon die oft sehr weitgehenden Änderungen, die an der Herztätigkeit und an den Kreislaufsorganen im Verlaufe von Nierenleiden auftreten, machen es wahrscheinlich, daß gerade die im Gefolge solcher Erkrankungen auftretenden Ödeme in Hinsicht auf ihre Entstehungsursache mannigfaltige Deutungen zulassen (Wasser-Retention, Kochsalz-Retention, Magnus, Schlayer u. a. ²⁶⁹⁻²⁷¹)).

Wir können, wie gesagt, auf Grund der experimentellen Tatsachen nur die Vermutung aussprechen, daß jede, infolge von Intoxikation auftretende abnorme Beschaffenheit des Organismus den Anlaß zu einer Gefäßveränderung besonders disponierter Bezirke bieten kann, ohne andere, die Ödem-bildung begünstigende Momente, wie z. B. Änderungen des Blutstromes, Wasserretention, Imbibition des Gewebes, ausschließen zu können.

Ein weiteres klinisches Beispiel sind neben den toxischen die kachektischen oder marantischen Ödeme. Unter diesen gibt es solche, bei denen senile, degenerative Veränderungen der Gefäßwände nachweisbar sind. Die Erscheinungen der senilen Atrophie des Blutgefäßsystemes sind meist an den größeren Gefäßen erkenntlich, und die dabei auftretenden Veränderungen können auf den Flüssigkeitsaustausch nur insofern einen Einfluß ausüben, als die vasomotorische Funktion gelitten hat. Es ist aber durchaus nicht ausgeschlossen, daß die bei der senilen Atrophie auftretende Veränderung der Gefäßwandungen sich auch in einer Funktionsstörung der permeablen Teile der Blutbahn äußert.

Krankhafte Metamorphosen der Gefäßwandelemente können pathologisch-anatomisch sehr mannigfaltig sein. Es ist aber ersichtlich, daß auch ohne mikroskopisch nachweisbare Veränderungen der Struktur funktionelle Störungen auftreten können. Unter diesen scheint mit Bezug auf die Altersatrophie die Störung der Membranfunktion die wesentlichste zu sein. Sehen wir doch an vielen Organen im Alter den kolloidalen Zustand der Gewebe geändert und mehr dem kristalloiden genähert (Knochen, Linse, Wand großer Arterien). Es liegt die Vermutung nahe, daß diese allgemeine Eigenschaft der Kolloide, sich dem kristalloiden Zustande zu nähern (Ausflockung), bei der marantischen Änderung der Gefäßwandfunktion beteiligt sei.

D. Die Veränderungen des Gewebes bei Ödem.

Für die Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe ist außer den für die Transsudation maßgebenden Faktoren, die früher ausführlich besprochen wurden, auch das Gefüge und die Umhüllung der Gewebe von Bedeutung.

Alle Gewebe, bei denen schon bei verhältnißmäßig niedrigem Gewebedrucke eine Schwellung auftritt, zeigen ein Auseinanderweichen der Strukturelemente. Es besteht also die ödematöse Schwellung sowohl in einer vermehrten Füllung der Lymphräume des Gewebes und in einer gesteigerten Quellung der zelligen und faserigen Bestandteile, als auch in einem Auseinanderweichen der Gewebeelemente.

Gewebe mit faserigem Bau ihrer Grundsubstanz lassen dieses Auseinanderweichen oft sehr deutlich in der Form von „Sprenglücken“ erkennen, deren Gestalt der Anordnung der Strukturelemente entspricht. In Sehnen und anderen, parallel-faserigen Geweben sind die Lücken spießförmig.

Wie erwähnt, verändern sich auch die Strukturelemente selbst bei Ödem. Die kollagenen und die elastischen Fasern quellen auf und zeigen bei längerer Dauer des ödematösen Zustandes auch eine Änderung des mikrochemischen Verhaltens (Fibrinfärbung, fibrinoide Entartung). Auch die zelligen Elemente des Gewebes können Quellungserscheinungen zeigen. In dieser Hinsicht bestehen aber große Verschiedenheiten, je nachdem der ödematöse Zustand zu einer bedeutenden Behinderung des Säfteverkehrs führte, also mit Stauung der Flüssigkeitsabfuhr verbunden ist, oder aber eine gesteigerte Transsudation mit vermehrtem Flüssigkeitsverkehr vorhanden ist. Im ersteren Falle kommt

es zum Schwunde der Gewebezellen und des ganzen Gewebes mit hydropischen und fettigen Entartungserscheinungen. Bei vermehrtem Flüssigkeitsverkehr kann es zu Erscheinungen der Hypertrophie kommen. Erweiterung und Vermehrung der Lymphgefäße, Quellung der Fasern und Wucherung des Bindegewebes und seiner Zellen sind häufige Folgeerscheinungen längerdauernder Ödeme.

Die Zelle selbst kann hochgradig ödematös werden. In Hollundermarkstückchen eingewanderte Wanderzellen zeigen in den tieferen Markräumen eine „Aufblähung“ bis auf das Zehnfache ihres normalen Volumens. Dabei erweisen sich die Kernsubstanz und das Zytoplasma vollkommen normal. Diese Methode ist geeignet, die Protoplasmastrukturen in den Wanderzellen deutlich erkennen zu lassen (Klemensiewicz¹⁰⁸)).

So wie in den Zellen bei deren „seröser Durchtränkung“ die Zentrosomen, Myonemfasern, Astrosphäre und andere Strukturelemente des Protoplasten deutlicher sichtbar werden, als das im Zustande normaler Durchtränkung der Fall ist, so treten auch gewisse Struktureigentümlichkeiten der Gewebe bei Ödem deutlicher hervor. Es wurde deshalb die künstliche Erzeugung von Ödem mit Erfolg zum Studium der Strukturverhältnisse gewisser Gewebe verwendet (Ranvier, *oedème artificiel*).

Dieser Zellhydrops und die vermehrte Quellung der Strukturelemente der Grundsubstanzen der Gewebe sind, abgesehen von der Erweiterung der Lymphbahn und der Höhlenbildung im Gewebe, die einzigen typischen Merkmale reiner hydropischer Veränderung der Gewebe.

Sehr häufig ist mit der Änderung der Dimensionen der Strukturelemente auch eine Veränderung ihres normalen Baues verbunden. In den Zellen treten Vakuolen auf, die gelegentlich in solcher Zahl vorhanden sind, daß die ganze Zelle wie aus Waben zusammengesetzt erscheint, eine Erscheinung, die offenbar mit dem Bau und der Fähigkeit des lebenden Protoplasmas zur Vakuolenbildung zusammenhängt und nach den verschiedenen Theorien über den Bau des Protoplasmas zu erklären ist. Es ist nicht unsere Aufgabe, auf dieses Gebiet einzugehen, und deshalb genügt die Bemerkung, daß eine Vermehrung des Flüssigkeitsgehaltes der Gewebe allein hinreicht, um die Erscheinung der Vakuolisierung auszulösen. Es scheint das Wahrscheinlichere, daß außer Imbibition und Quellung der festen Bestandteile des Zellkörpers auch eine Ansammlung zwischen den soliden Protoplastanteilen der Grund der Vakuolenbildung ist. Die Orte, an denen die mit Flüssigkeit gefüllten Hohlräume in den Zellen auftreten, sind bei rein protoplasmatischen Zellen sicher präformiert (Lukjanow¹⁵⁹), Klemensiewicz¹⁰⁸), Held²⁴⁷)).

Bei längerdauerndem Ödem des Gewebes kommt es zu einer bedeutenden Störung des Chemismus im Gewebe, mit der die weiteren regressiven Metamorphosen verschiedener Art in genetische Beziehung zu bringen sind. Die Folgen solcher Ernährungsstörungen sind nicht typisch für Ödem allein, sondern zeigen den allgemeinen Charakter degenerativer Veränderungen.

III. Hydrops der Höhlen.

Die verschiedenen Hohlräume des Körpers, die wir als Adnexe der Lymphbahn bezeichnet haben, zeigen in ihrem Bau und in ihrer Anordnung im Gewebe bedeutende Unterschiede.

Auch die Flüssigkeiten, die diese Hohlräume enthalten, sind nicht nur

unter normalen, sondern auch unter krankhaften Verhältnissen in ihrer stofflichen Zusammensetzung voneinander verschieden.

Diese Verschiedenartigkeit der normalen und pathologischen serösen Transsudate kennzeichnet sich hauptsächlich durch den größeren oder geringeren Gehalt an N-hältiger organischer Substanz. Der osmotische Druck der normalen Transsudate ist im allgemeinen dem des Blutes gleich. Auch die pathologischen Transsudate haben im allgemeinen die gleiche Gefrierpunktserniedrigung wie das Blut oder Blutserum. Nur eitrige Exsudate mit hohem spezifischem Gewichte zeigen eine stärkere Gefrierpunktserniedrigung als das Blut.

Für den Gehalt der pathologischen Transsudate an gelösten Bestandteilen, seien es nun kristalloide oder kolloide Substanzen, sind hauptsächlich die Entstehungsbedingungen der Ergüsse maßgebend. Für den Grad der Isotonie dagegen sind die Ausgleichsbedingungen zwischen dem hydropischen Ergüsse und dem umgebenden Gewebe maßgebend. Die Entstehung der hydropischen Ergüsse muß nach denselben wissenschaftlichen Grundlagen beurteilt werden wie die Bildung des normalen Ernährungstranssudates und der Lymphe.

Der normale Inhalt des Herzbeutels, der Pleurahöhlen und der Bauchhöhle kann nicht lediglich als Transsudat der Blutkapillaren bezeichnet werden, sondern ist ein Produkt der ganzen Serosa. In dem früher angegebenen Sinne stimmt der normale Inhalt der serösen Höhlen von der Gewebeflüssigkeit der Serosa. Die im Gewebe der Serosa vorhandene Flüssigkeit, sei sie nun ursprüngliches, von dem Gewebe weiter nicht stofflich geändertes, also reines Transsudat aus der Blutbahn, oder echte Gewebeflüssigkeit, wird erst durch den Durchtritt durch den Epithelbelag zum Höhleninhalt. Einer Beeinflussung durch die Epithelien der serösen Häute ist es augenscheinlich zuzuschreiben, daß der seröse Inhalt verschiedener Hohlräume des Körpers eine verschiedene Zusammensetzung zeigt. So bezeichnen wir diese Inhaltsmassen als Liquor cerebrospinalis, Humor aqueus, Perikardial-, Pleuraflüssigkeit und nicht als Lymphen oder Transsudat der betreffenden Höhlen. Die Bildung und damit die stoffliche Beschaffenheit dieser Flüssigkeiten wird danach als eine Leistung der durch den Saftstrom ernährten Höhlenwandungen betrachtet.

Für krankhafte Ergüsse wird der Zustand der unmittelbar benachbarten Blutgefäßbezirke bedeutungsvoll sein.

Wie bei Besprechung der experimentellen Hydrämie und zeitweiliger Blutsperrre erwähnt wurde, sind gerade die Blutgefäße des Darmes und der inneren Oberfläche der Bauchwand besonders geeignet, große Flüssigkeitsmengen durchtreten zu lassen. Unter solchen krankhaften Verhältnissen der Blutgefäßwand, wie sie der experimentellen Butleere folgen, kommt es also zu hydropischen Ergüssen. Ebenso verhält es sich bei hydrämischen Zuständen des Blutes. Daß dabei verschiedene Gefäßbezirke verschiedene Grade der Permeabilität zeigen, wurde bereits erwähnt.

Alle jene Bedingungen, die eine krankhaft vermehrte Transsudation aus den Blutgefäßen in das Gewebe bewirken, führen auch zu hydropischen Ergüssen in Höhlen. Meist sind es entzündliche Veränderungen der Gewebe in unmittelbarer Nachbarschaft der Höhlen, die reichliche Ergüsse erzeugen (Hydrops inflammatorius). Außer dieser häufigen und wirksamsten Ursache des Höhlenhydrops kann auch einfache Stauung im Blutgefäßsystem zu vermehrtem Übertritt von Flüssigkeit aus den benachbarten Gefäßbezirken in den

Hohlraum führen. In diesem Falle sind die hydropischen Ergüsse Begleiterscheinungen des Stauungsödems (Herzfehler, Hydrothorax, Ascites).

Fragen wir nach den Triebkräften, die zu dem Ergüsse der Flüssigkeiten in den Höhlungen führen, so kommt vor allem der in den letzteren herrschende Druck in Betracht.

Wir wissen, daß der Binnendruck in den Höhlen innerhalb weiter Grenzen schwankt. In der Bauchhöhle ist der Druck von dem Stande des Zwerchfells, dem Verhalten der Bauchmuskeln und dem Füllungszustande der Bauch- und Beckeneingeweide abhängig. Auch in der Pleurahöhle schwankt der Binnendruck mit den Änderungen der Kapazität des Brustraumes. Ebenso verhält es sich mit dem intrakraniellen Druck, der von Landerer³¹⁾ auf 200 mm im Mittel geschätzt wird, während Hill⁹³⁾ bei seinen Versuchen an Tieren und an einem Menschen zu dem Resultate gelangt ist, daß der Druck des Liquor cerebrospinalis von Null bis 50 mm Hg schwanken kann, wobei die hohen Druckwerte bei Tieren unter dem Einflusse von Strychninvergiftung beobachtet wurden*). Innerhalb dieser weiten Druckschwankungen bleibt die normale Funktion des Gehirnes und Rückenmarkes erhalten.

Es muß als eine besondere Leistung der die serösen Höhlen umgebenden Gewebe und insbesondere des die Höhlen auskleidenden Epithels betrachtet werden, daß bei einem wechselnden Drucke der Flüssigkeitsgehalt der Höhlen nur innerhalb enger Grenzen schwankt. Nur die Hohlräume des Zentralnervensystems enthalten eine verhältnismäßig große Menge von Liquor. Wir schreiben demselben die Funktion der Druck- und Stoßausgleichung zu, ohne mit Sicherheit bestimmen zu können, in welcher Weise dieselbe zustande kommt.

Mit der Konstatierung dieser Tatsachen ist auch für die Entstehung der krankhaften Transsudate ein wichtiger Anhaltspunkt gewonnen.

Auf den Unterschied des Druckes zwischen Hohlraum und Wandgewebe kann die Entstehung der Transsudation nicht zurückgeführt werden. Es muß unbedingt eine Funktionsstörung der begrenzenden Gewebepartien angenommen werden. Unter diesen wird die als Grenzschicht des Gewebes vorhandene Epithelmembran besonders zu beachten sein. Die Filtrationsversuche an überlebenden tierischen Membranen lassen erkennen, daß dieselben in unversehrtem Zustande selbst für eine physiologische Kochsalzlösung nicht oder nur in sehr geringem Grade durchgängig sind. Es wurden verschiedene, membranähnliche Organe auf ihre Filtrationsfähigkeit untersucht. Die Lunge, der Darm und das Peritoneum des Frosches zeigen sich nahezu vollständig undurchlässig für 0,6 % ClNa-Lösung (Tigerstedt und Santesson). Auch die Hornhaut läßt bei erhaltener Membrana Descemeti keine Salzlösung hindurchfiltrieren, während nach Entfernung des Endothelbelages die Subst. propria corneae stark quillt und reichlich Flüssigkeit durchsickern läßt (Leber).

Wenn auch zwischen den epithelialen Wandbelegen verschiedener Hohlräume morphologische und funktionelle Unterschiede bestehen mögen, so dürfte als gemeinsame Eigenschaft aller die große Unabhängigkeit ihrer Permeabilität vom hydrostatischen Druck bezeichnet werden.

Die Resultate experimenteller Untersuchungen über Diffusion bestätigen die Richtigkeit der Anschauung, daß seröse Häute sich anders verhalten als

*) Die betreffende Stelle in Schäfers Textbook of Phys. lautet: The writer has measured the intracranial tension in a certain patient when standing upright, and found it to be slightly below zero. This patient had been trephined for symptoms of lunacy.

komplizierter gebaute überlebende tierische Membranen (Darmwand). Von einzelnen Forschern wird auf Grund der Versuchsergebnisse die Annahme gemacht, daß bei einzelnen, zu den Diffusionsversuchen verwendeten tierischen Membranen die Richtung des Diffusionsstromes maßgebend sei. So wird für die Darmwand angenommen, daß dieselbe für gelöste Stoffe in der Richtung vom Blut zum Darmlumen so gut wie impermeabel und nur in der entgegengesetzten Richtung permeabel sei. Ebenso nimmt Held²⁴⁷⁾ in seinen Untersuchungen über die Neuroglia marginalis, für die M. limitans Gliae eine einseitige Passirbarkeit für Wanderzellen an.

Nach diesen allerdings noch spärlichen experimentellen Tatsachen unterliegt es wohl keinem Zweifel, daß die die Höhlen begrenzende Epithelschicht mit besonderen Qualitäten ausgerüstet ist. Bei Ergüssen in seröse Höhlen, deren primäre Ursachen, wie schon erwähnt, verschieden sind, wird auch eine Schädigung der normalen Epithelfunktion angenommen werden müssen. Diese Annahme ist nach den Resultaten der Versuche an überlebenden tierischen Membranen unbedingt nötig. Es kann nicht geleugnet werden, daß schon die durch Venenstauung bedingte stärkere Durchfeuchtung des Gewebes der Serosa zu einer Beeinträchtigung der normalen Epithelfunktion führt, die, wie früher erwähnt, im wesentlichen in relativer Unabhängigkeit der Epithelmembran von dem Filtrationsdruck besteht.

Die Verhältnisse, die wir an den Serosen für die Bildung des normalen Inhaltes der Höhlen und krankhaften Ergüsse vorfinden, lassen sich nicht ohne weiteres auf die Bildung des normalen Liquor cerebrospinalis oder auf den Hydrocephalus übertragen.

Auch in der Lunge finden sich andere Verhältnisse der Anordnung der Epithelmembran wie an den serösen Häuten, was für die Frage der Entstehung des **Lungenödems** zu berücksichtigen ist.

Was nun den Liquor cerebrospinalis anlangt, so wurde schon bei der Besprechung des Baues der Lymphbahn (S. 349) erwähnt, daß diese Flüssigkeit als ein Produkt der Gewebetätigkeit und des Plexus chorioideus aufzufassen ist. Dabei spielt offenbar der Transsudationsprozeß aus den Blutkapillaren nur insofern eine Rolle, als derselbe Gewebeflüssigkeit liefert, die sich dem Liquor zumischt. Zwischen dem in den perivaskulären Räumen enthaltenen Liquor und den Blutgefäßen kann ein Flüssigkeitsverkehr angenommen werden.

Auch hier sind Epithelschichten als Wandbelag der Hohlräume und als Bestandteil der Blutgefäßwände vorhanden, denen im Sinne der geschilderten Membranfunktion ein Einfluß auf die Zusammensetzung des Liquor zukommen wird (vgl. Anhang II Hirnödem).

In der Lunge liegen die Verhältnisse wieder anders. Es unterliegt keinem Zweifel, daß sowohl Gefäßwandveränderung als auch Stauung im Gebiete der Venae pulmonales zu Lungenödem führen können. Diese beiden Momente werden auch als die Hauptursachen für den Übertritt von Flüssigkeit aus dem Gewebe der Lunge in die Lufträume derselben angeführt. Es ist aber ersichtlich, daß dem Alveolarepithel eine besondere Funktion zukommen muß, da dieses unter normalen Verhältnissen trotz gelegentlich sehr bedeutender Druckschwankungen doch den Durchtritt von Gewebeflüssigkeit oder Transsudat in die Alveolen so gut wie gänzlich verhindert. Wenn auch unter krankhaften Verhältnissen eine Schädigung der Epithelschicht vorhanden ist, da sowohl in den Lungen als auch bei serösen Häuten Veränderungen und Abschlüpfung der Epithelien

vorkommen, so trifft das nicht im Falle eines plötzlich auftretenden Ergusses zu. Während bei Ergüssen in das Gewebe auf nervöser Grundlage uns die Kenntnis der Leistungen des vasomotorischen Apparates eine Handhabe für eine wissenschaftliche Erklärung der rasch auftretenden Hyperämie und Schwellung bietet, fehlt uns jede Kenntnis über Beziehungen des Nervensystems zu den Funktionen der Epitheldecken.

Wo es sich um Infekte handelt, ist die im Gewebe lokalisierte Entzündung die Ursache der Ergüsse, und dabei ist das toxische Moment von Bedeutung. Eine der Infektion folgende Schädigung der Epithelfunktion ist hier kaum auszuschließen. Auch bei dem akuten primären Lungenödem wurde, abgesehen von Stauungen im Blutstrom infolge plötzlicher Schwäche des linken Ventrikels, eine Veränderung der Blutgefäßwände und eine gesteigerte Permeabilität des Lungenepithels als hauptsächliche Entstehungsursache angenommen. Eine toxische Einwirkung ist nicht ausgeschlossen, aber rein hypothetisch. Über das Lungenödem und seine verschiedenen Formen sowie über die experimentellen Tatsachen wird im Anhang zu diesem Abschnitte gehandelt.

Außer der Entzündung, dem Stauungsödem und allfälligen neurotischen Zirkulationsstörungen des Nachbargewebes führt auch der Schwund desselben gelegentlich zu hydropischen Ergüssen. Überall im Organismus, wo die mechanischen Bedingungen im Bau und der Anordnung der Gewebe derartige sind, daß durch den Schwund von Gewebe Hohlräume entstehen, füllen sich diese mit Flüssigkeit (Hydrops ex vacuo). In allen diesen Fällen handelt es sich um Transsudat aus den Blutgefäßen und um Gewebeflüssigkeit des benachbarten Gewebes.

Den heutigen Stand unserer Kenntnisse zusammenfassend, müssen wir für die Bildung der hydropischen Ergüsse in Höhlen folgende Gesichtspunkte berücksichtigen:

1. Seröse Höhlen und andere mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume des Körpers, die als Adnexe der Lymphbahn bezeichnet wurden, zeigen beträchtliche Verschiedenheiten im Bau der sie begrenzenden Wände und der in ihrem Hohlraum eingeschlossenen Organe.

2. Nicht nur die Menge, sondern auch die stoffliche Zusammensetzung des serösen Inhaltes ist in verschiedenen Hohlräumen unter normalen Verhältnissen verschieden.

3. Die Verschiedenheit des Baues und Inhaltes der Hohlräume ist bedingt durch einen der jeweiligen Funktion angepaßten Chemismus der Nachbargewebe.

4. Für die normale Beschaffenheit des Inhaltes der Höhlen ist die Höhlenwand, insbesondere die die Wände auskleidende Epithelschicht von funktioneller Bedeutung.

5. Der Epithelbelag besitzt an einzelnen darauf untersuchten Membranen besondere physiologische Eigenschaften, und zwar:

- a) eine hochgradige Unabhängigkeit der Permeabilität von hydrostatischen Druckdifferenzen zu beiden Seiten der Epithelmembran,

- b) als Diffusionsmembran betrachtet elektive Eigenschaften gegenüber den sie benetzenden gelösten Stoffen (Funktion der kolloidalen Membran).

- c) Bei einzelnen Membranen wurden Unterschiede der Permeabilität in bezug auf die Richtung des Flüssigkeitsstromes wahrgenommen.

Unter Berücksichtigung dieser für den Bau und die Funktion der Höhlenwände und des Inhaltes der Höhlen wichtigen Tatsachen kann man für krankhafte Verhältnisse etwa folgendes Einteilungsschema aufstellen:

Hydrops der Höhlen tritt auf:

a) als Stauungshydrops, bei dem eine Insuffizienz der Lymphbahnen der Wand, mangelnde Rücktranssudation in die Blutbahn und schließlich eine Funktionsstörung des Epithelbelages der Höhlenwand zum Ergüsse führt. Auch der Hydrops ex vacuo wäre in diese Kategorie einzureihen.

b) Bei Schädigung des Wandepithels, die bei der Entzündung des Gewebes der Höhlenwand und der Nachbarschaft zustande kommt (Hydrops inflammatorius).

c) Bei Giftwirkungen, die mit Störungen der vasomotorischen Leistung des Blutgefäßapparates einhergehen und zu krankhafter Transsudation in das Gewebe führen.

Anhang: I. Das Lungenödem.

Wir haben früher schon über die Bedeutung des Alveolarepithels für die Lehre vom Lungenödem berichtet.

Der Bau des den Gasaustausch besorgenden Anteiles des Lungengewebes bedingt es, daß wir das Lungenödem als einen Höhlenhydrops auffassen und es daher im Anschlusse an die Erörterungen über diesen besprechen. Wenn es auch nicht bezweifelt werden kann, daß in den Lungen auch ein interstitielles, auf das Gewebegerüste mit Ausschluß der Lufträume beschränktes Ödem auftreten kann, so ist es zum mindesten fraglich, ob dasselbe jemals für sich allein besteht. Jedenfalls dürfte eine irgend beträchtliche Durchfeuchtung des die Lufträume der Lunge umgebenden Gewebes diese selbst sofort beeinflussen und durch Schädigung des Höhlenwandepithels zum Ergüsse in die Hohlräume selbst führen.

Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse sind die verschiedenen krankhaften Veränderungen der Lungen, die mit Ansammlung von seröser Flüssigkeit einhergehen, kurz zu besprechen, um den Begriff des Lungenödems möglichst zu umgrenzen.

Unter **Lungenödem** versteht der Kliniker einen Erguß von Serum in die Lungenbläschen (Sticker²²⁵), S. 132). Der Anatom unterscheidet außerdem das bereits erwähnte „interstitielle Ödem“ als eine seröse Durchtränkung des Lungengewebes. Dieses letztere ist intra vitam isoliert schwer, oder überhaupt nicht diagnostizierbar. Als Begleiterscheinung eines länger andauernden Ödems der Lungenbläschen (eigentliches Oedema pulmonum) kann das interstitielle Ödem an einer Dämpfung des Perkussionsschalles, als Folge der Verdichtung des Lungengewebes, bei Ausschluß anderer Ursachen mehr erraten, als diagnostiziert werden.

Außer diesen beiden Formen des Ödems sind sowohl klinisch als auch experimentell Fälle von Hypersekretion der Bronchialschleimhaut konstatiert worden, die ein Lungenödem vortäuschen können. Insbesondere sind es giftige Gase, wie Kohlensäure, Blausäure (Sahli^{212, 213}), Äther (Poppert¹⁹²), Chloroform, die ein rasch auftretendes (akutes) tödliches Lungenödem herbeiführen können. Auch vom Blute aus können einzelne Pharmaka zu Lungenödem führen (Sticker²²⁵), so Chloralhydrat, Morphin, Muskarin (Großmann^{64, 65}), Jod (v. Zeißl²⁴⁵). Besonders bemerkenswert erscheinen aber für die Frage eines Lungenödems vortäuschenden Ergusses von dünnflüssigem

Sekret in die Lufträume der Bronchien, die von einzelnen Forschern beobachtete Wirkung von Apomorphin, Emetin, Pilokarpin, Jodkalium u. a. auf die Drüsensekretion der Tracheal- und Bronchialschleimhaut (Roßbach²⁰⁸), Benedicenti²¹), Winterstein²⁴³)) Da zweifellos solche auf die Drüsensekretion förderndwirkende Giftstoffe eine starke Hypersekretion der Schleimhaut der Luftwege herbeiführen, ist die Möglichkeit des Auftretens einer solchen Erscheinung unter krankhaften Verhältnissen zuzugeben. Auch die in der klinischen Literatur verzeichnete, überraschende günstige Wirkung von Atropinum sulfuricum ($1\frac{1}{2}$ mg subcut. inj.), das in einzelnen Fällen binnen kurzer Zeit die bedrohlichen Erscheinungen des Lungenödems zum Verschwinden brachte, sind für die uns interessierende Frage der Genese verschiedener Formen von Lungenödem und insbesondere für die bronchiale Hypersekretion von besonderer Bedeutung wenn auch nicht eindeutig*).

Nach dieser Erörterung über die drei Formen von serösen Ergüssen in den Lungen, die als eigentliches Lungenödem (Oedema pulmonum), als interstitielles Ödem und als bronchiales Ödem oder bronchiale Hypersekretion unterschieden werden können, wird es leichter sein, auf die Pathogenese derselben einzugehen.

Was das eigentliche Oedema pulmonum anlangt, so tritt es nach der Auffassung der Kliniker (vgl. Sticker, l. c.) auf: 1. bei akuten Vergiftungen, 2. bei Lungenkrankheiten, 3. bei Pleurakrankheiten, 4. bei plötzlichem Verschuß der Luftwege, 5. bei Herzkrankheiten, 6. bei Gefäßkrankheiten, 7. bei Nierenkrankheiten, 8. bei akuten Hautkrankheiten, 9. bei Krankheiten des Nervensystems und des Gehirnes. In allen diesen Fällen kann das Ödem sowohl akut als auch in seiner chronischen Form auftreten.

Die akute Form des Lungenödems kommt auch paroxysmal oder periodisch zustande. Es wird Aufgabe weiterer klinischer und experimenteller Forschung sein, zu untersuchen, ob in jenen Fällen, wo das Lungenödem als Begleiterscheinung einer oder der anderen Krankheit auftreten, eine der drei früher genannten Formen besonders hervortritt, oder gar isoliert entwickelt ist. Für die Formen des eigentlichen Alveolarödems und der interstitiellen Durchfeuchtung kann vom Standpunkte der Genese ein gewisser Zusammenhang von vornherein angenommen werden. Als Begleiterscheinung bei Krankheitsprozessen wird die größere Häufigkeit der beiden ersteren Formen (Oedema pulmonum und interstitielles Ödem) schon deshalb wahrscheinlich, weil in vielen Fällen die Ursachen des Krankheitsprozesses zugleich die Bedingung für das Auftreten des lokal umschriebenen Ödems der Lungen darstellen. Von diesem gewissermaßen symptomatischen Auftreten des Lungenödems, das auf einzelne Abteilungen der Lunge beschränkt sein kann, ist das akute allgemeine Lungenödem zu unterscheiden. Dieses wird oft vorübergehend und anfallsweise, oder aber als terminale Erscheinung beobachtet.

Als Ursachen des Auftretens des Lungenödems hat man die Stauung im Lungenkreislaufe einerseits und die toxische Schädigung der Gefäßwände andererseits betrachtet. Dabei wurde ausschließlich der Erguß von Flüssigkeit

*) Sticker teilt einen Fall mit, bei dem die Anfälle bis zu den bedrohlichsten Erscheinungen gediehen waren, Digitalis keine und Belladonnaextrakt nur schwache und langsame Wirkung zeigte. Ein Versuch mit subkutaner Injektion von $\frac{1}{2}$ mg Atrop. sulf. wirkte binnen 10 Minuten derart, daß innerhalb dieser Zeit die Dyspnoe aufhörte, das Rasseln auf der Brust erlischt und die Lungenränder aus dem Komplementäräume auf den normalen Stand zurückweichen, hinten um zwei Interkostalräume.

aus den Blutgefäßen der Lunge in deren Gewebe und Hohlräume berücksichtigt und als Ödem bezeichnet. Es ist selbstverständlich, daß für die bronchiale Hypersekretion derartige Erklärungsversuche nicht zutreffen. Wir wollen auch hier auf diese letztere Form als einer klinisch immerhin hypothetischen Art krankhafter Flüssigkeitsausscheidung in die Luftwege nicht näher eingehen, obgleich die Genese der Hypersekretion durch Einwirkung spezifisch wirkender Giftstoffe auf die Drüsenzellen der Schleimhaut am ehesten erklärbar erscheint.

Was die Genese des interstitiellen und Alveolarödems der Lungen anlangt, so helfen uns die experimentellen Tatsachen über die Schwierigkeiten hinweg, eine Theorie zur Erläuterung zu benützen, die in früherer Zeit hauptsächlich Geltung hatte, aber durchaus nicht vollkommen befriedigen kann.

Diese Theorie ist die, daß das Lungenödem ein reines Stauungsödem sei. Die Grundlagen für diese Theorie schufen Ludwig und Cohnheim in ihren Versuchen, die uns lehrten, daß die Behinderung oder völlige Sistierung des venösen Blutabflusses nicht nur eine pralle Füllung der Lymphwege und vermehrten Lymphabfluß, sondern auch ödematöse Durchfeuchtung des Gewebes bewirke. Das exzentrische Experiment der Abklemmung der Aorta des Kaninchens unmittelbar am Herzen, wobei das Tier unter hochgradigem Lungenödem zugrunde ging, schien diese Theorie zu stützen (Friedländer⁵⁹). Ähnliche Versuche haben in sehr ausgedehntem Maße Cohnheim und Welch angestellt und dabei den Nachweis erbracht, daß venöse Stauung nur dann, wenn sie ganz exzessiv ist, bei sonst gesunden Tieren Lungenödem herbeiführe, und daß insbesondere die Erlahmung des linken Herzventrikels die Entstehung des serösen Ergusses in die Lunge begünstige.

Auch diese experimentellen Tatsachen wurden auf ihre Stichhaltigkeit geprüft und mit den klinischen Tatsachen nicht in Einklang gefunden (Sahli), da die Seltenheit von Lungenödem bei Herzkranken in gar keinem Verhältnisse stehe zur Häufigkeit ganz hochgradiger Stauung im Lungenkreislaufe. Auch die experimentelle Erzeugung von Herzklappendefekten bei Hunden ergab, daß nur solche Tiere, denen gleichzeitig die Mitralklappe und die Aortenklappen zerstört waren, einige Zeit darauf an Lungenödem zugrunde gingen (Rosenbach²⁰⁷).

Man hat daher nach anderen indirekten Ursachen des Lungenödems gesucht und diese teils in der Wirkung der Hirnanämie (bei Karotidenverschluß) und ihrer Wirkung auf die Gefäß-Extremitäten- und Respirationsmuskeln zu finden gemeint (Sig. Mayer¹⁶⁶). Das nach der Darreichung von Muskarin auftretende Lungenödem wurde einerseits als eine Folgeerscheinung der von Basch²⁰) zuerst als „Lungenschwellung“ und „Lungenstarrheit“*) mit folgen-

*) Die Begriffe „Lungenschwellung“ und „Lungenstarrheit“ haben sich weder in der theoretischen noch in der praktischen medizinischen Forschung eingebürgert. Basch versteht unter „Lungenschwellung“ eine mit der Füllung der Blutkapillaren der Lunge einhergehende Vergrößerung des Luftraumes der Alveolen; eine Vergrößerung, die von Basch an der Lunge angenommen, aber nur an einem schematischen Modell nachgewiesen wurde. Nach der Ansicht Baschs muß mit zunehmender Spannung des Blutes in den Alveolarblutgefäßen die von ihm supponierte „Lungenschwellung“ zu einer erhöhten Resistenz der Lunge führen, was als „Lungenstarrheit“ bezeichnet wird. In letzterer Zeit hat auch Miura¹⁷⁹) auf die Verhältnisse der Druckänderungen im Luftraum der Lungenalveolen als Folge der verschiedenen Blutfülle und Blutspannung in den Kapillaren des Alveolus aufmerksam gemacht. Auf die Bedeutung der Blutfüllung eines Gefäßgebietes unter erhöhter Spannung haben aber schon viele Forscher

der Blutstauung in den Lungenkapillaren (Großmann⁶⁶⁻⁶⁸), Basch l. c.), andererseits als eine Folge der durch diese Umstände bedingten Gefäßwandveränderung (v. Zeißl²⁴⁵)) betrachtet. Auch die Versuchsergebnisse anderer Forscher (Löwit¹⁵³), Poppert¹⁹²) u. a.) sprechen dafür, daß toxisch wirkende Stoffe zu Lungenödem führen. Ob nun diese Stoffe durch die Blutbahn oder durch die Luftwege einwirken, stets sei die Gefäßwandveränderung die Ursache des Ergusses.

Es wurde bereits ausführlich erörtert, daß Gefäßwandveränderungen einen besonderen Einfluß auf die Entstehung der Ergüsse haben. In bezug auf die Lungenblutgefäße sind aber Eigentümlichkeiten bekannt, die sie vor anderen Gefäßen besonders auszeichnen.

So sind bekanntlich die Lungenkapillaren die weitesten des gesamten Körpers und sollen auch stärkere Wandungen besitzen als andere (Miura¹⁷⁰)). Abgesehen von diesen anatomischen Eigentümlichkeiten zeigen die Lungengefäße auch in funktioneller Beziehung Abweichungen von anderen Gefäßgebieten. So hat man die Erfahrung gemacht, daß jene Stellen des Zentralnervensystems oder des sympathischen und autonomen Systems, deren Erregung oder Lähmung für andere Gefäßgebiete von vasomotorischen Erscheinungen begleitet ist, auf die Lungengefäße keinen merklichen Einfluß besitzen. Obgleich nun eine Beziehung des Lungenvagus zu den Blutgefäßen angenommen und entzündliches Lungenödem auch als Folge von Vagusparalyse betrachtet wird (Kockel¹¹⁵) u. a.), so ist es doch zweifellos, daß die Lungengefäße eine größere vasomotorische Autonomie besitzen als andere Gefäßbezirke.

Bei Durchleitungsversuchen des Kaninchenherzens in Verbindung mit den unverletzten Lungen zeigen sich besondere Eigentümlichkeiten des Lungengewebes, die, wie es scheint, hauptsächlich auf das Verhalten der Lungengefäße zurückzuführen sind. Wurde nämlich als Durchleitungsflüssigkeit f. frisches Rinderblutserum verwendet und unter mäßigem, dem der Arteria pulmonalis annähernd gleichem Drucke in den rechten Vorhof eingeleitet, so begannen alsbald die stillstehenden Abteilungen des Herzens ihre normale rhythmische Tätigkeit. Das Serum durchspülte dabei die Lungengefäße, ohne daß, bei Anwendung frischen Serums, ein irgendwie erkenntliches Ödem entstand. Wurde älteres Serum verwendet, so entstand sehr leicht

hingewiesen. Die erektilen Eigenschaften eines gespannten Gefäßnetzes in nachgiebigem Gewebe wurde sowohl bei den Resorptionsvorgängen im Dünndarm für das Kapillarnetz der Darmzotten (Brücke^{27, 28})) als auch für die diastolisch erschlafften Wandungen des Herzens (Brücke²⁹), Hyrtl^{101, 102}) und C. Ludwig¹⁵⁵)) als fördernd für die Füllung der Hohlräume (Chylusgefäße und Herzhöhlen) angesehen. Für die Lungen wurde ein gleicher Einfluß der Gefäße von Hoggan⁹⁸) und Liebermann¹⁴⁴) angenommen, die in der vermehrten Füllung der Alveolarkapillaren eine die Ventilation wesentlich fördernde Einrichtung der Respiration sahen. Durch die Untersuchungen von Basch und Miura (l. c.) wurde die Vergrößerung des Luftvolums der Alveolen bei vermehrter Spannung des Blutes in den Kapillargefäßen schematisch erörtert.

Eigene Versuche über die Volumvergrößerung der Lunge bei künstlicher Durchblutung mit gleichzeitiger Messung des Luftdruckes in der verschlossenen Trachea gaben mir keine sicheren Anhaltspunkte dafür, daß die vermehrte Füllung der Alveolargefäße von besonderem Einflusse auf die Luftfüllung der Alveolen sei. Dieser Einfluß dürfte sich, wenn er überhaupt von Bedeutung ist, besonders bei Pneumothorax geltend machen, wo andere, besonders einflußreiche Kräfte für die Respiration ganz oder teilweise wegfallen (Hellin²⁴⁸)).

Für die Ödembildung in den Lungenalveolen scheint dieser Umstand wenig oder gar nicht in Betracht zu kommen.

Lungenödem, während die Abteilungen des Herzens auch in diesem Falle eine regelmäßige Schlagfolge zeigten. Auch bei Anwendung von Ringers Flüssigkeit, irgendwelcher Zusammensetzung, zeigte sich das gleiche Verhalten des Herzens, während in den Lungen alsbald nach dem Beginn der Durchleitung sich rasch ein starkes Ödem entwickelte.

Die Einleitung von dem Blute isotonischer Salzlösungen bewirkt ebenfalls rasches Auftreten eines hochgradigen Lungenödems.

Die Versuche zeigten dabei im wesentlichen den gleichen Verlauf, ob nun die Lungen künstlich respiriert wurden oder nicht.

Ähnliche Resultate erhielt bei seinen Versuchen der Durchblutung überlebender Organe Jakobi^{103, 104}), der die künstlich respirierte Lunge zur Arterialisierung des Durchleitungsblutes verwendete.

Für die Lehre vom Lungenödem sind diese Versuchsergebnisse deshalb von besonderer Wichtigkeit, weil sie beweisen, daß das Lungengewebe gegen die Bespülung mit Flüssigkeiten, deren stoffliche Zusammensetzung von der des normalen Blutes mehr oder minder abweicht, sehr empfindlich ist, während die Gewebe des Herzens weit länger ihre biologischen Eigenschaften bewahren (E. Groß⁶³)).

Von den Bestandteilen des Lungenparenchyms kommen hauptsächlich die Wandungen der Lungenkapillaren in Betracht. Diese werden den wesentlichsten Einfluß auf die Entstehung von Ergüssen haben, wenn andere, im Versuche vorhandene Faktoren, wie venöse Stauung und hoher Flüssigkeitsdruck, ausgeschaltet werden. Da die Durchspülung unter niederem, 30 bis 40 mm Hg nicht überschreitendem Drucke vorgenommen wird und die Flüssigkeit aus den Lungenvenen ohne wesentlichen Widerstand abfließen kann, so erscheinen die genannten, die Ödembildung begünstigenden Umstände ausgeschlossen.

Was die stoffliche Natur des die Kapillaren durchströmenden Blutes anlangt, so ist die Annahme gestattet, daß unter normalen Verhältnissen kaum je eine merkbare Änderung des osmotischen Druckes und eine nur innerhalb enger Grenzen schwankende Änderung der stofflichen Zusammensetzung der Blutflüssigkeit zu beobachten ist. Doch läßt sich vermuten, daß gerade für den respiratorischen Gaswechsel und insbesondere für die Abgabe der osmotisch so wirksamen Kohlensäure den Kapillarmembranen besondere Eigenschaften zukommen.

Jedenfalls erscheint es gerechtfertigt, die Beschaffenheit der Gefäßwand im Lichte der früher ausführlich geschilderten chemisch-physikalischen Probleme als bestimmend für den Transsudationsvorgang zu bezeichnen.

Damit soll die gelegentliche Beteiligung anderer ursächlicher und begleitender Umstände, wie die Änderung der Blutbeschaffenheit und die venöse Stauung, durchaus nicht als nebensächlich bezeichnet werden.

Außer den Gefäßwandungen kommt für das Auftreten des echten alveolären Lungenödems auch noch dem Epithel der Lungenalveolen eine besondere Bedeutung zu. Man kann in den Alveolen der Säugetierlunge zweierlei Epithel unterscheiden: Große flache Zellen, kernlos und plattenförmig gestaltet, überziehen die Blutkapillaren, und zwischen diesen liegen meist in den Lücken des engmaschigen Blutgefäßnetzes kleine, kernhaltige Pflasterzellen. Man betrachtet die kleinen Pflasterzellen als das Keimlager für die Bildung der charakteristischen hellen Platten (V. v. Ebner). Es befindet sich also

zwischen der Blutsäule und dem Luftraume der Alveolen eine doppelte Schicht von platten Zellen, die Schicht der Gefäßwandzellen und die Schicht der hellen Platten des respiratorischen Alveolarepithels. Freilich beträgt die Dicke dieser beiden Schichten nicht mehr als $1\ \mu$ (F. E. Schulze²²³). Trotz dieser Zartheit der Schicht und trotz der innigen anatomischen Verbindung der beiden Lagen kommt es unter krankhaften Verhältnissen zur Abhebung und Abschlüpfung des Alveolarepithels von seiner Unterlage. Dieser Vorgang, der, wenn auch in beschränktem Maße, schon unter normalen Verhältnissen zustande kommen dürfte, wird in krankhaften Zuständen bei Transsudations- oder Exsudationsprozessen beobachtet, wobei sowohl Flüssigkeitsergüsse als auch ausgewanderte Zellen die Abhebung der Epithelplatten bewirken.

Es ist somit die Trennung der beiden Epithelschichten in funktioneller Hinsicht durch anatomische und pathologische Tatsachen gerechtfertigt, wenn auch über die wesentliche Verschiedenheit der Funktion beider Schichten nur Vermutungen bestehen.

Im Durchleitungsversuche erweist sich das Alveolarepithel ebenso empfindlich gegen Ringersche Flüssigkeit, Salzlösungen und Veränderungen artfremden Serums wie die Kapillarwand selbst.

Auch Versuche über die zeitweilige Absperrung der Blutzufuhr, wie sie Cohnheim zuerst angestellt hat, ergeben für das Verhalten des Lungengewebes solche Resultate, daß eine sehr innige funktionelle Beziehung beider Epithelschichten angenommen werden muß.

Bei Gelegenheit von Pneumothoraxversuchen habe ich durch eine Ligatur sämtliche Blut-, Luft- und Lymphwege am Lungenhilus umschnürt und unwegsam gemacht. Die Ligatur wurde 2–10 Stunden liegen gelassen und dann wieder geöffnet. Nach der Wiederherstellung des Blutlaufes trat regelmäßig Ödem auf. Dieses war nur mäßig bei kurzer Dauer der Anämie, sehr ausgeprägt und mehr der Flüssigkeitsinfiltration asphyktischer Lungen ähnlich bei langer Andauer der Blutleere. Die Versuche wurden an Kaninchen angestellt, die eine einseitige Ausschaltung der Lunge meist gut ertragen und lange Zeit am Leben erhalten werden können.

Dieser Versuch ist insofern nicht rein, als durch die Unterbindung der ganzen Lungenwurzel im Hilus, außer Blut- und Lymphgefäßen auch noch die Luftwege unwegsam gemacht werden, was bekanntlich für die Ansammlung von Flüssigkeit in den letzteren nicht gleichgültig ist. Immerhin ist die Abschnürung der Luftwege nötig, um die Verbindung mit der Lunge der anderen Seite aufzuheben.

Auch diese Versuche deuten auf eine höhere Empfindlichkeit der Lungenblutgefäße gegenüber anderen Gefäßbezirken.

Im Anschlusse an diese Versuche sei auch die Protoplasmatheorie von O. Rosenbach²⁰⁶) erwähnt. Diese sagt aus: Das Ödem entwickelt sich meist wohl nur infolge von Veränderungen der Leistung des Protoplasmas selbst, und sei erst in zweiter Linie durch Störungen in der Wandung der Gefäße der Lungen bedingt.

Die sogenannte Durchlässigkeit der Gefäßwand ist nach Rosenbachs Auffassung bedingt durch die relative oder absolute Insuffizienz des Organprotoplasmas. Es wird also nach Rosenbach die Triebkraft für den „Lösungsstrom“ im Protoplasma der Gewebe- und Organzellen gesucht, die, wenn ich Rosenbach richtig verstanden habe, für den Transport der Flüssigkeitsmassen die vornehmste, vielleicht einzige Energiequelle seien. „Während

unter normalen Verhältnissen der hauptsächlichliche Transport in den Blutgefäßen stattfindet und die Lymphwege und Lymphräume nur wenig in Anspruch genommen werden, wird temporär wenigstens ein großer Teil der Arbeit auf die intrazellulären Räume übertragen und das überschüssige Material wird wegen Versagens der mechanischen Leistung für den Abfluß nicht wieder dem Blute zugeführt, sondern in die Reserveräume abgelagert“ (l. c. S. 91 u. 92). Nach Rosenbach wird also für die Genese des Ödems als Hauptursache das Verschwinden oder die Verminderung der biologischen Energiequellen angenommen, womit das Einsetzen mechanischer, bzw. physikalisch-chemischer Energien verbunden sei. Wird diese Deutung der Rosenbachschen Ansicht angenommen, so deckt sich diese in ihrer allgemeinen, weit ausgreifenden Fassung mit der physikalisch-chemischen Theorie. Sie erscheint nur insofern einseitig, als den besonderen biologischen Eigenschaften der Gefäßwandzellen eine, wie es scheint, ganz untergeordnete Rolle zugeschrieben wird.

Fassen wir den heutigen Stand unserer Kenntnisse über die Genese des Lungenödems in übersichtlicher Weise zusammen, so ergibt sich als zweifelloses Resultat der experimentellen und klinischen Forschung, daß eine spezifische Empfindlichkeit gewisser Zellgruppen des Lungengewebes besteht.

Diese Empfindlichkeit ist teils als Erregbarkeit im physiologischen Sinne, wie z. B. die Hypersekretion der Bronchialschleimhaut, teils als eine Änderung der normalen Funktion der Alveolar- und Gefäßwandepithelien bekannt geworden.

Die Auslösung dieser biologischen Tätigkeit besorgen besondere, spezifisch auf die erregbaren Gewebebestandteile wirkende Stoffe.

Es ist sicher festgestellt, daß die Anwesenheit solcher Stoffe im Blute, in der Säftemasse oder in der Lungenluft die Auslösung der abnormen Tätigkeit der genannten empfindlichen Gewebe zur Folge haben kann.

Daß die normale Funktion dieser Teile des Lungengewebes ebenfalls durch die Anwesenheit bestimmter, d. h. spezifischer Stoffe im Blute bedingt sein mag, kann vermutet werden, ist aber nur eine Hypothese, sie sich auf unsere Kenntnisse über die innere Sekretion, also auf die Hormontheorie stützt. Die Auffassung der Regulierung der normalen Lungenfunktion und insbesondere des Transsudationsprozesses in der Lunge durch chemisch wirkende, in der Säftemasse befindliche Stoffe würde eine weitere Möglichkeit der Auslösung der geschilderten krankhaften Funktion zulassen. Diese bestünde darin, daß nicht nur die Anwesenheit besonderer, spezifisch reizend oder lähmend wirkender, also abnormer Stoffe, sondern auch der Mangel der normalen Reizstoffe die Auslösung besorgt.

Nach dieser Darstellung wird für die Entstehung des akuten allgemeinen Lungenödems die gleiche wissenschaftliche Grundlage gelten wie für den Hydrops der serösen Höhlen. Es ist dabei nur hervorzuheben, daß die Lunge überhaupt gegen Stauung im kleinen Kreisläufe, wenigstens was den Transsudationsprozeß anlangt, sehr tolerant ist. Ob diese besondere Eigentümlichkeit mit der erwähnten vasomotorischen Autonomie der Lungenblutgefäße zusammenhängt, ist uns nicht bekannt. Jedenfalls sind unsere Kenntnisse über die vasomotorischen Nerven der Lunge mangelhafte, und wir wissen nur, daß reflektorische Beziehungen zwischen Lunge und Herz bestehen, die eine indirekte Regulierung des Blutstromes außerhalb der Lunge bewirken. Aus diesen Gründen ist auch eine Theorie des Lungenödems auf neurotischer Grundlage abzulehnen.

II. Gehirnödem und Hydrocephalus.

Unter **Hirnödem** und **Hydrocephalus** versteht man eine über die Norm gehende Ansammlung von Flüssigkeit in der Substanz des Gehirns und seiner Höhlen, sowie der Hohlräume, welche durch die Dura mater nach außen begrenzt werden. Schon normalerweise findet sich in den Höhlen des Gehirnes und im Subarachnoidalraum der Liquor cerebrospinalis, dessen Menge zwischen 50 und 150 ccm, also innerhalb weiter Grenzen schwankend angegeben wird. Den Inhalt beider Seitenventrikel bestimmte Neißer²⁵⁷⁾ mit 20 ccm. Gegenüber diesen Angaben behauptet Hill²⁵⁸⁾, daß unter normalen Druckverhältnissen nicht mehr Liquor vorhanden sei als z. B. Synovia im normalen Gelenk. Die vielfältigen Versuche von Lumbalpunktion beim Menschen, die sicherlich besonders wegen Lumbalanästhesie nicht ausschließlich bei krankhafter Vermehrung des Liquor angestellt wurden, sowie die Versuche an Tieren lassen es wahrscheinlich erscheinen, daß die Menge des Liquor unter normalen Umständen eine beträchtliche sei.

Unter krankhaften Verhältnissen ändert sich mit der Menge des Liquor auch dessen Beschaffenheit. Für die Bildung des Liquor cerebrospinalis wird als Hauptquelle das Gewebe des Plexus chorioideus und der tela chorioideae angenommen (Merkel, Henle u. a.). Diese Gewebe bestehen aus Bindegewebe und zahlreichen Blutgefäßen, deren feine Verästlungen als Läppchen in den Raum der Höhlung vorspringen. Die Blutgefäßschlingen sind mit einer einfachen Lage kubischer, beim Neugeborenen flimmernder Epithelzellen überdeckt. Die Zellen des Epithelbelages enthalten Pigmentkörnchen und Fetttropfen (Stöhr²⁵⁹⁾).

Da die Hirnhöhlen mit dem Subarachnoidealraum durch mehrfache Kommunikationsöffnungen in Verbindung stehen, tritt der Liquor in diesen über und findet sich hier in größter Menge vor. Ob noch andere Bildungsstätten des Liquor anzunehmen sind, ist fraglich. Jedenfalls ist für die Lehre vom Hirnödem und Hydrocephalus, sowie für die normale Verteilung von Flüssigkeit in den Hirnhäuten und in der Hirnsubstanz selbst die Kenntnis des histologischen Aufbaus der Hirnhäute und der Neuroglia von besonderer Wichtigkeit.

Die Hauptmasse des Liquor findet sich im Subarachnoidealraum. Dieser Raum steht mit den die Piagefäße umscheidenden Virchow-Robinschen Räumen in direkter Verbindung. Diese Räume liegen in der Adventitia der Blutgefäße und dringen mit denselben von der Hirnoberfläche in die Hirnsubstanz ein (Piatrichter). Sie begleiten Arterien oder Venen und überziehen auch die kapillären Anteile des Blutgefäßbaumes. Nach der Hirnsubstanz zu sind diese perivaskulären Räume (Virchow-Robin) durch das Bindegewebe der Adventitia und dieses durch die äußerste membranartige Schicht desselben, die Intima Pia, abgrenzt. An kleinen und kleinsten Gefäßen findet sich kein eigentliches Adventitiagewebe, sondern nur mehr Intima Pia. Ich folge in dieser Darstellung den Untersuchungen Helds²⁴⁷⁾ über die Neuroglia.

Nach Held besteht die äußerste Schicht der grauen Substanz der Hirnrinde ausschließlich aus Gliaelementen, und zwar aus Zellen und Fasern, die größere und kleinere Hohlräume umschließen und durchziehen. Die Zellen der Glia bilden hier an dieser „Grenzschicht“ Helds durch reichliche Vakuolisierung viele, dicht aneinanderliegende Hohlräume die „Gliakammern“ (Held). In und zwischen diesen großen blasenförmigen Gliakammern verlaufen Faserzüge radiär gegen die Oberfläche, die sich kegelförmig verbreiternd in die äußerste, dünne Schicht der Glia einpflanzen. Diese äußerste Schicht der Glia, die Membrana limitans gliae, ist eine aus zellplattenähnlichen Bildungen zusammengesetzte Membran, die die Hirnsubstanz nach allen Seiten hin oberflächlich abgrenzt.

Sie liegt somit überall da, wo Pia-Gewebe an die Hirnoberfläche angrenzt oder in die Hirnsubstanz eindringt der Intima Piae an. — Held unterscheidet deshalb eine *Membrana limitans gliae superficialis*, soweit sie die Hirnoberfläche begrenzt, und eine *Membrana limitans gliae perivascularis*, soweit sie die in die Tiefe der Hirnsubstanz eindringenden perivaskulären Räume der Pia-gefäße umschleidet. — Nach dieser Darstellung Helds liegen sich überall die Intima Piae und die *Membrana limitans gliae* dicht an. Diese beiden Membranen berühren einander, sind aber normalerweise nicht miteinander verwachsen. Bei starkem Flüssigkeitsgehalt des Gehirns oder der Hirnhäute kann sich zwischen ihnen Flüssigkeit ansammeln und dadurch eine Spaltbildung zustande kommen. Diese Spalten wurden früher als Hisscher Raum bezeichnet und als präformierter Lymphraum gedeutet. Held ist der Ansicht, daß man diesen Zwischenraum zwischen Intima Piae und Limitans Gliae nur den Charakter eines virtuellen Lymphraums oder einer „dehiszierenden Spalte“ beimessen könne. Nach dem im allgemeinen Teil über den Bau der Lymphbahn Mitgeteilten dürfte die Ansicht Helds wohl als die richtige zu bezeichnen sein. Von einer Reihe von Forschern wird angenommen, daß die um die Ganglienzellen vorgefundenen perizellulären Räume mit den perivaskulären Räumen der Blutgefäße in direkter Verbindung stehen (Obersteiner²⁶⁹, Anton²⁵⁰). Die Tatsache, daß bei Injektion von Farbstoffen in den Subarachnoidealraum diese bis in die perizellulären Räume vordringen, kann nicht als Beweis für diese Ansicht gelten, da Transport von Farbstoffen in die Gewebe auch bei Einspritzung in die Blutbahn vorkommt (Recklinghausen, Hoffmann, Reitz u. a.). Nach Helds Untersuchungen zeigen sich aber die mesodermalen Bildungen der Pia beim Erwachsenen scharf abgegrenzt gegen die ektodermalen Strukturen der Gehirnssubstanz.

Durch die Untersuchungen und Beobachtungen v. Bergmann, Naunyn und Falkenheim, Adamkiewicz, Kocher, Hill, Ziegler u. a. ist nachgewiesen, daß sich der Liquor cerebrospinalis in strömender Bewegung befindet, und daß die Strömung von den Hirnventrikeln gegen den Arachnoidealraum gerichtet ist. Auch das Kapillargebiet des Hirns und der Hirnhäute wird als Quellgebiet für den Liquor bezeichnet. Die Hauptabflußwege für den Liquor sind die Gehirnsinus, die Pacchionischen Granulationen und die Zotten der Arachnoidea, die frei in das Lumen der Venensinus hineinragen.

Die Strömung des Liquor cerebrospinalis wird bedingt und beeinflusst durch den Abscheidungsdruck, durch die Blutströmungsverhältnisse in der geschlossenen Schädelhöhle und durch die hydrostatischen Druckdifferenzen, die sich bei verschiedenen Körperlagen ergeben.

Außerdem ist bemerkenswert, daß Held an den Bindegewebszellen die den Wandbelag der Hohlräume des Gehirns und seiner Häute bilden, Diplosomen mit lang entwickelten Außengeißeln beobachtete. Er faßt diese Geißeln als bewegliche Teile, als Zellflossen auf, die durch ihr Schlagen in einer die Zellen umgebenden Flüssigkeit die Diffusionsvorgänge begünstigen oder beschleunigen. Es kommen also zu den vielen Faktoren, welche eine Bewegung der Flüssigkeit in den extramarginalen Lymphräumen des Gehirns besorgen, den pulsatorischen und respiratorischen Druckschwankungen, sowie den rhythmischen Füllungsänderungen der Hirngefäße, hier ein feinerer hinzu, der auf viele, wenn nicht auf alle Zellen, die jene Räume begrenzen, verteilt ist und weniger eine Massenbewegung der Lymphe als ihre Beziehung zu bestimmten Zellen vermittelt (Held l. c. S. 282 und 283).

In bezug auf den rhythmisch wechselnden Füllungszustand der Blutgefäße sei eine Beobachtung erwähnt, die für die Bewegung der Lymphe in den perivaskulären Lymphräumen von Interesse ist. Am Mesenterium des Frosches kann man bei Verengerung der mesenterialen großen Blutgefäße, besonders der Arterien, eine beträchtliche Beschleunigung des Flüssigkeitsstroms

in den perivaskulären Lymphscheiden, in der Richtung gegen die Gekrösewurzel beobachten. Die Bewegung ist an dem raschen Strömen von Lymph- und Eiterzellen besonders bei entzündeter Darmwand deutlich ausgeprägt. Bei Erweiterung der Blutgefäße kommt es zum Stillstand des Lymphstroms oder zur Umkehr der Stromesrichtung (Klemensiewicz¹¹⁰).

Eine derartige Einrichtung perivaskulärer Räume um Gefäße mit muskulären Wandungen kann also in funktioneller Hinsicht als ein Pumpwerk aufgefaßt werden, wenn ein bestimmter Rhythmus, rasche Kontraktion und langsamere Dilatation der Arterien und Peristaltik vorausgesetzt wird.

Der Liquor cerebrospinalis zeigt nach Grashey²⁶¹) am höchsten Punkt des inneren Schädeldaches einen Druck von — 13 cm Wasser, am tiefsten Punkt etwa 60 cm, der Nullpunkt liegt nach Grashey am foramen occipitale magnum, nach Propping²⁶²) im Halsteile der Wirbelsäule. Dieser Druck ist die Resultierende von drei Komponenten, und zwar: 1. dem Abscheidungsdrucke, 2. dem Blutdrucke, der auf den Inhalt des Subarachnoidalraumes übertragen wird, und 3. von der hydrostatischen Druckkomponente (Pfaundler²⁶³)).

Im Schädel-Rückgratsraum finden sich also unter normalen Verhältnissen solche Bedingungen des Flüssigkeitsverkehrs zwischen den durchlässigen Anteilen des Blutgefäßsystems und dem Gewebe, daß man von einem normalen Hydrops der Höhlen sprechen könnte. Auch der Durchfeuchtungsgrad des nervösen Gewebes wird ebenso wie der Füllungszustand der Hohlräume von den schon normalerweise innerhalb gewisser Grenzen schwankenden Bildungsfaktoren abhängig sein.

Die Erscheinungen des Gehirnödems von den eben geschilderten Gesichtspunkten, des Baues der Hirnsubstanz und ihrer Häute und von dem Standpunkte der Mechanik des Liquor cerebrospinalis aus beurteilt, können durch die theoretischen Erörterungen über die Lymphbildung und durch den schematischen Versuch zu einem Teil erläutert werden.

Bei **Gehirnödem** ist die ödematöse Partie mehr oder minder stark geschwellt, was bei menschlichen und tierischen Hirnen durch die Obduktionsmethode von F. Marchand²⁶⁴) leicht erkennbar gemacht werden kann.

Die Flüssigkeit findet sich bei Hirnödem außer im Gewebe der eigentlichen Hirnsubstanz auch in und zwischen den Hirnhäuten und Höhlen (Hydrocephalus). Je nach der Art des Ödems wechselt die Beschaffenheit des Liquors, der bei nicht entzündlichen Formen klar, wasserhell, bei entzündlichen Fällen trüb bis blutig verfärbt sein kann.

Die Gehirnssubstanz wird bei nicht komplizierten Fällen hochgradig anämisch gefunden. Dabei zeigt sich, daß insbesondere die Neuroglia der Hirnsubstanz von der serösen Infiltration betroffen ist (Marchand, Held l. c.). Besonders wichtig erscheint mir die Beobachtung, daß durch das Ödem der Venenabfluß vermindert wird und damit neuer Anlaß zur Hirnschwellung gegeben ist (Bergmann²⁶⁵), Anton l. c.). Dabei seien, wie Grashey gegenüber Bergmann nachwies, nicht die Kapillaren, sondern die Venen betroffen. Diese sollen an der Eintrittsstelle in die Sinus komprimiert werden. Diese Beobachtungen über die Veränderungen der Hirnsubstanz und die Beeinflussung der Blutströmung bei nicht kompliziertem Ödem stehen im Einklange mit den experimentellen Tatsachen über die Folgen vermehrter Transsudation.

Die Ursachen, die zu dieser vermehrten Transsudation führen, sind äußerst mannigfaltige, worüber uns die reiche Literatur Aufschluß gibt. Wir können

aus dieser entnehmen, daß Hirnödem eine äußerst häufige Begleiterscheinung der verschiedensten krankhaften Prozesse in der Schädelhöhle ist.

Betrachten wir aber das Ödem, so wie wir das früher auseinandersetzen als eine krankhaft vermehrte Transsudation, so sind für dessen Entstehung alle jene Entstehungsursachen zu berücksichtigen, die teils als mechanische, teils als physiologische Änderungen des normalen Säfteverkehrs bereits früher erwähnt wurden. Tatsächlich finden wir in der Literatur bei thrombotischer Verlegung der großen Blutleiter und anderen krankhaften Prozessen, die zu venöser Stauung führen, das Ödem als Begleiterscheinung angeführt. Auch die durch vermehrte arterielle Blutzufuhr bedingte Steigerung der normalen Transsudation wird als Ursache von Ödem angeführt (akutes kongestives Hirn-ödem, Huguenin²⁶⁷)).

Aber auch Verschuß einzelner Arterien durch Thrombose, Embolie oder Unterbindung führt zu starker Durchfeuchtung und Schwellung des betreffenden Gefäßbezirkes und des Nachbargewebes. Dabei kommt es nicht ausschließlich zur Anämie des von der arteriellen Blutzufuhr abgesperrten Bezirkes, sondern zur rückläufigen Anschoppung von den Venen her (Marchand²⁶⁴)), eine Erscheinung die offenbar durch die Besonderheiten des zerebralen Blutstroms innerhalb des unnachgiebigen knöchernen Schädels und die dadurch entstehenden Druckverhältnisse bedingt ist. Auch die Widerstände in den Blutkapillaren mögen dazu beitragen, daß eine ausgiebige kollaterale Blutversorgung durch benachbarte Arterien nicht zustande kommen kann.

Außer diesen wenigstens im Anfangsstadium mehr mechanischen Ursachen des Ödems führen auch alle jene Veränderungen der Gewebe, die auf die Gefäßwand wirken, zu einer oft sehr reichlichen Transsudation, wie das die verschiedenen Formen entzündlicher Hirnödeme der Kliniker erweisen.

So wie für das Hirnödem werden auch für gewisse Formen des **Hydrocephalus** dieselben Entstehungsursachen durch Stauung im Abfluß des venösen Blutes, des Liquor cerebrospinalis oder Veränderungen der Blutgefäßwandungen angenommen. In der Tat verlaufen beide Prozesse häufig genug nebeneinander. Ein Unterschied ergibt sich nur insofern, als bei einer entzündlichen oder wie immer hervorgerufenen, krankhaft vermehrten Transsudation im Bereiche des Plexus chorioideus die Frage aufgeworfen werden kann, ob in diesem Falle auch eine besondere Leistung oder Funktionsstörung des Epithelbelages vorliegt. Jedenfalls haben wir für diesen besonderen Fall des Hydrocephalus internus infolge entzündlicher Vorgänge im Hauptquellgebiete des Liquor cerebrospinalis, je nach der Art und dem Grade der krankhaften Veränderung des absondernden Apparates, auch entsprechende Veränderungen in der Menge und Zusammensetzung des Liquor zu erwarten.

IV. Die stoffliche Zusammensetzung, die physikalische und biologische Beschaffenheit der Ergüsse.

Von Perikardialflüssigkeit und dem Liquor cerebrospinalis stehen unter normalen Verhältnissen solche Mengen zur Verfügung, daß eine chemische Analyse durchführbar ist.

Die Perikardialflüssigkeit Justifizierter war klar, von zitronengelber Farbe, etwas klebrig und lieferte angeblich mehr Faserstoff als andere Transsudate.

Die Analyse ergab auf 1000 Gew. T.

Wasser . . .	960,85		
Feste Stoffe . .	39,15		
Eiweiß . . .	28,60	{ Fibrin	0,81
		{ Globulin	5,95
		{ Albumin	22,34
Lösliche Salze .	8,60	{ ClNa	7,28
Unlös. Salze .	0,15		
Extraktionsstoffe	2,00		

Mit dieser, von Hammarsten⁸¹⁾ ausgeführten Analyse für den Inhalt des menschlichen Herzbeutels stimmen die von Friend⁵⁸⁾ für Perikardialinhalt des Pferdes ausgeführten im wesentlichen überein.

Die Zerebrospinalflüssigkeit ist dünnflüssig, wasserhell, das spezifische Gewicht (1007—1008) ist niedrig. Der Gehalt an festen Stoffen ist gering (8—10⁰/₀), Eiweiß meist 0,2 bis höchstens 1,6 p. m. vorhanden.

Der Liquor besitzt eine alkalische Reaktion, deren Grad Cavazzani auf 15—20 cm³, $\frac{n}{10}$ H₂SO₄, auf 100 cm³ Flüssigkeit bestimmt hat. Außer den sehr geringen Eiweißmengen wurde als inkonstanter N-haltiger Bestandteil Harnstoff (0,004—0,5⁰/₀) gefunden (Panzer¹⁹⁰⁾). Über den Gehalt des Liquor. an Cholin, das als Zersetzungsprodukt von Lezithin auftritt, scheinen die Akten noch nicht abgeschlossen. Der Gehalt des normalen Liquor an Milchsäure ist nicht sichergestellt.

Die Menge der ätherlöslichen Bestandteile, meist Neutralfett, Fettsäuren, Cholesterin und sicher auch Lezithin, wird mit 0,005 angegeben (Panzer). Sichergestellt ist der Gehalt an einer reduzierenden Substanz (Glukose), die mit 0,05—0,1⁰/₀ angegeben wird (Hoppe-Seyler⁹⁹⁾, Ransom¹⁹⁵⁾, Nawratzki¹⁸²⁾). Das Verschwinden der Glukose bei längerem Stehen des Liquor läßt auf die Anwesenheit eines glykolytischen Fermentes schließen, doch wird dasselbe mit dem Gehalt des Liquor an körperlichen Elementen in Zusammenhang gebracht. Eine solche Beziehung zwischen Blutkörperchen und Ferment wird auch angenommen für den Gehalt des Liquor an Diastase und Oxydase, die von einzelnen Forschern gefunden wurden. Die Salze des Liquor wurden auf 0,84⁰/₀ bestimmt (Zdarek²⁴⁶⁾). Das ist ein Salzgehalt, wie er auch sonst gewöhnlich leichtflüssigen Ex- und Transsudaten zukommt.

Die stoffliche Beschaffenheit des Liquor cerebrospinalis weicht von der des Blutplasmas und der Lymphe des Duct. thorac. und der Körperlymphe so sehr ab, daß, schon bald nachdem Magendie sie als eine Lymphflüssigkeit bezeichnet hatte, die Ansicht auftauchte, daß sie ein Sekretionsprodukt sei. Im Sinne der zellular-physiologischen Theorie kann diese Anschauung angenommen werden. Als Produktionsstätten gelten wie erwähnt der Plexus chorioid.; aber auch das gesamte Gewebe des zentralen Nervensystems scheint dabei beteiligt zu sein.

Von den übrigen Höhenflüssigkeiten liegen Analysen nur vom Humor aqueus, dem Labyrinthwasser und der sogenannten Gelenklymphe vor. Humor aqueus und Labyrinthwasser gleichen in ihrer stofflichen Beschaffenheit dem Liquor cerebrospinalis. Der normale Inhalt der Gelenkräume ist, wie schon erwähnt, nicht als Transsudat zu betrachten und unterscheidet sich von diesen durch den Gehalt an Synoviamucin (0,24—0,56⁰/₀).

Unter krankhaften Verhältnissen finden sich nicht nur in den serösen Höhlen, sondern auch im Gewebe so große Mengen von Flüssigkeit, daß deren chemische Analyse durchführbar ist.

Schon in der Mitte des verfloßenen Jahrhunderts hat Schmidt²¹⁸⁾ auf die Verschiedenheit der krankhaften Ergüsse aufmerksam gemacht. Er wollte damit eine Stufenleiter für die Durchlässigkeit der serösen Membranen, gemessen durch den Eiweißgehalt der Transsudate, gewinnen.

Zusammensetzung von Transsudaten (nach H. Gerhartz und C. Schmidt).

	Pleura- Transsudat	Peritoneal- Transsudat	Liquor cerebrospinalis	Ödem- Flüssigkeit
Wasser	96,39	97,89	98,35	98,87
Eiweiß	2,85	1,11	0,80	0,36
Asche	0,76	0,98	0,85	0,77
Spez. Gew.	1,013	1,011	1,009	1,007

Wenn auch viele Forscher wie Runeberg²¹⁹⁾, Reuß²⁰¹⁾, Overton¹⁹⁹⁾ und Halliburton⁷³⁾ sich dieser Anschauung anschließen, so kann sie nach dem früher Mitgeteilten doch nicht als zutreffend angesehen werden. Schon die Beschreibung der Flüssigkeiten, die Schmidt verwendete, läßt erkennen, daß in einzelnen derselben Bestandteile enthalten waren, die als gelegentliche Beimengungen zu betrachten sind. So enthielt beispielsweise die von Schmidt untersuchte Zerebrospinalflüssigkeit Blut. Die Beimengung von Blut zu Transsudaten ist nichts Seltenes; sie ist meist von dem entzündlichen Zustande der Serosagefäße abhängig. Die Entzündung der Höhlenwand ist, wie erwähnt, eine der häufigsten Ursachen seröser Ergüsse, und mit der Zu- oder Abnahme des entzündlichen Prozesses wechselt auch die Menge und die Beschaffenheit des Ergusses. Schon aus diesen Gründen läßt sich eine Stufenleiter der pathologischen Transsudate nicht gewinnen. Dazu kommt noch, daß unter krankhaften Verhältnissen der für den Hohlraum spezifische Epithelbelag geschädigt werden und stellenweise fehlen kann. Dann fällt aber die Funktion jener Membran weg, die als Ursache der verschiedenen Zusammensetzung der pathologischen Transsudate angenommen wurde (C. Schmidt und die oben zitierten Forscher).

Die Veränderungen der benachbarten Gewebe und insbesondere der Blutgefäße sind die Ursache davon, daß die krankhaften Ergüsse nicht mehr den Charakter normaler Höhlenflüssigkeiten besitzen.

Eine Reihe experimenteller Tatsachen lassen uns die Beziehungen erkennen, die zwischen dem Grade und der Natur der krankhaften Veränderung und der stofflichen Beschaffenheit der Ergüsse bestehen.

Lassar¹³⁵⁾ hat bei Hunden Lymphe aus den Hinterbeinen gesammelt und deren Beschaffenheit geprüft, nachdem er teils Entzündung der Pfote, teils Stauung des Blutstroms erzeugt hatte. Die Entzündungslympe ist eine gelbliche, opaleszierende, zähe und leicht gerinnende Flüssigkeit, die nur wenig rote, aber viele weiße Blutkörperchen enthält.

Der Lymphstrom ist sowohl bei der Stauung als auch bei Entzündung beträchtlich beschleunigt. Der feste Rückstand von Entzündungslympe ist beträchtlicher, oft doppelt so groß als der der Stauungslympe. Die Konzen-

tration der Entzündungslympe nimmt mit der Steigerung der Entzündungserscheinungen zu.

Die Erhöhung der Konzentration ist ausschließlich auf den höheren Gehalt an kolloiden Substanzen zurückzuführen. Der Salzgehalt ändert sich nicht und ist im allgemeinen dem des Blutes gleich.

Dieselben Merkmale der stofflichen Beschaffenheit wie die Entzündungs- und Stauungslympe zeigen auch die Transsudate.

Der **Eiweißgehalt** der hydropischen Ergüsse wechselt innerhalb sehr weiter Grenzen. Der wechselnde Gehalt an Eiweißkörpern wird auch bei den pathologischen Ergüssen in Höhlen mit dem Grade der Veränderung der Blutgefäße des benachbarten Gewebes in Beziehung zu bringen sein.

Wie erwähnt, sind Stauungstranssudate ärmer an Eiweiß als entzündliche, doch zeigen sich auch hier beträchtliche Schwankungen, und der Versuch, ein Transsudat von weniger als 2⁰/₀ Eiweißgehalt als einfaches Transsudat und ein solches mit mehr als 4⁰/₀ als eines, bei dem entzündliche Veränderungen als ursächliches Moment vorhanden sind, zu bezeichnen, ist nicht immer zutreffend. Nach dem über Transsudation Mitgeteilten hängt der Eiweißgehalt der Ergüsse mit dem Grade der Gefäßwandveränderung und mit der Läsion der Funktion des epithelialen Wandbelages zusammen. Mit dieser Anschauung stimmen auch die experimentellen und klinischen Tatsachen überein, denn man findet teils sehr eiweißarme, teils wieder sehr eiweißreiche Ergüsse. Nur in seltenen Fällen kommt der Eiweißgehalt der Ergüsse dem des Blutes (7—8⁰/₀) gleich. Da nun auch die relativ einfachste Ursache der Ergüsse, die Stauung, bei längerem Bestehen sowohl Gefäßwandläsionen (Alteration), als auch eine Veränderung der Epithelfunktion voraussetzen läßt, so wird eine scharfe Trennung der Ergüsse in solche mit und solche ohne entzündliche Veränderung des Gewebes kaum durchführbar sein. Auf dieser ätiologischen Grundlage beruht aber die übliche Unterscheidung der hydropischen Ergüsse in Transsudate und Exsudate.

Runeberg²¹⁰⁾ hatte die Ansicht, daß ein Unterschied des Eiweißgehaltes nicht bloß zwischen Trans- und Exsudat bestehe, sondern daß innerhalb jeder der beiden Gruppen die ätiologisch verschiedenen Formen durch einen bestimmten Eiweißgehalt gekennzeichnet seien. So gibt Runeberg an, daß bei hydrämischen Hydrops 0,2⁰/₀, bei Portalstenose ca. 1,6⁰/₀ und bei Entzündung 3,6⁰/₀ Eiweiß und darüber gefunden werden. Eine derartige Trennung erscheint vorläufig nicht durchführbar, weil die klinischen Tatsachen in vielen Fällen nicht in dieses Schema eingereiht werden können. Es erscheint deshalb zweckmäßig, die Unterscheidung auf den Eiweißgehalt zwischen Transsudat und Exsudat überhaupt fallen zu lassen. Die Ergüsse können nach ihrer physikalischen und chemischen Beschaffenheit als seröse, serös-fibrinöse, eitrige, hämorrhagische usw. wie bisher unterschieden werden. Der Gehalt der Ergüsse an geformten Bestandteilen des Blutes oder an Entzündungsprodukten ist auch ein zuverlässiges Unterscheidungsmerkmal, da bei Hydropien auf toxischer und infektiöser Grundlage die Ergüsse eine durch die Natur des Giftes oder Infektionserregers bedingte, eigenartige Beschaffenheit annehmen können.

Da der Eiweißgehalt innerhalb weiter Grenzen schwankt und man demselben eine besondere diagnostische Bedeutung zuschreibt, so hat man versucht, aus dem spezifischen Gewichte der Ergüsse auf die Menge des vorhandenen Eiweißes zu schließen. Nach den Untersuchungen von Reuß²⁰¹⁾ würde eine Steigerung des spezifischen Gewichtes um 1 (0,001) etwa 0,4⁰/₀ Eiweiß entsprechen, wobei als Ausgangspunkt 1008 spezif. Gew. = 0,2⁰/₀ Alb. gewählt ist. Dabei ist die Voraussetzung gemacht, daß die Erhöhung des

spezifischen Gewichtes ausschließlich, oder doch hauptsächlich, auf dem höheren Eiweißgehalt beruhe.

Das wird auch im allgemeinen zutreffen, wenn der Eiweißgehalt nicht durch die Kochprobe bestimmt wird, da diese die nicht koagulierbaren Eiweiße unberücksichtigt läßt, wenn auch der Gehalt an Extraktivstoffen zwischen 0,05—1,0% schwanken kann.

Wenn auch das ätiologische Moment für die Beschaffenheit der Ergüsse bestimmend ist, so tritt in einzelnen Fällen auch unter krankhaften Verhältnissen die spezifische Eigentümlichkeit, die für physiologisch-normale Höhlenflüssigkeiten als charakteristisch bezeichnet wurde, deutlich zutage.

Unter allen Ergüssen weist die Zerebrospinalflüssigkeit den geringsten Eiweißgehalt auf. Bei Meningitis, Idiotie, Epilepsie zeigte die aus den Hirnventrikeln und Wirbelkanal gesammelte Flüssigkeit 0,2% Eiweißgehalt; ebenso der Meningokeleinhalt bei Spina bifida. Für chronischen Hydrocephalus wird meist 0,1—0,2%, im Minimum 0,05%, im Maximum 1% Eiweiß angegeben. Die Ergüsse der großen serösen Höhlen bieten, wie bereits erwähnt, durch ihren Eiweißgehalt keine unterscheidenden Merkmale. Bei Pemphigus wurde der Eiweißgehalt des Blaseninhaltes mit 4,9%, bei Dermatitis herpetiformis mit 6,1%, bei Erysipel mit 4,7%, bei „Epidermolysis hereditaria bullosa“ mit 7,1%, bei Urticaria bullosa aber mit nur 2,8% bestimmt (A. Oswald¹⁸⁸).

Unter den Eiweißkörpern der Ergüsse sind die Serumglobuline und das Serumalbumin als konstante Bestandteile zu nennen. Das Fibrinogen ist in größeren Mengen nur in einzelnen Ergüssen vorhanden, weshalb man auch den Fibrinogen- resp. den Fibringehalt als unterscheidendes Merkmal für Exsudate (mit reichlichem Fibringehalt) und Transsudate angenommen hat. Das Fibrinogen gerinnt gelegentlich schon innerhalb der Höhlen in der Form von Flocken, oder, was häufig der Fall ist, es gerinnt erst nach der Punktion. Bei septischen Infektionen nimmt der Fibrinreichtum der Ergüsse zu (Mehu¹⁶⁵), was auf den erhöhten Eiweiß- und Fibrinogengehalt des Blutes zurückgeführt wird (Langstein und Mayer¹³⁴, P. Th. Müller¹⁷⁷).

Außer den genannten Eiweißkörpern wurde von Hammarsten das Mukoid, ein nicht durch Hitze koagulierbarer und durch Essigsäure fällbarer Eiweißkörper, in Ascitesflüssigkeit nachgewiesen. Andere Eiweißkörper, die gelegentlich in zellreichen Ergüssen gefunden wurden, dürften wenigstens teilweise als Zellbestandteile aufzufassen sein.

Dem Bestreben, in dem Mengenverhältnis der verschiedenen Eiweißkörper eine Gesetzmäßigkeit zu finden, entsprang die Idee des Eiweißquotienten. Dieser stellt das Verhältnis der Menge des Serumalbumin zu der der Serumglobuline $\left(\frac{SA}{G}\right)$ dar und wurde von Hoffmann zur Charakteristik der Schwere der Erkrankung benützt. In die Praxis hat sich der Eiweißquotient nicht eingebürgert, und zwar deshalb nicht, weil er innerhalb weiter Grenzen, d. i. von 0,14—2,40 schwankt und daher keinen Schluß auf die Natur der Erkrankung zuläßt. Er zeigt gelegentlich auch bei ein und demselben Individuum in verschiedenen Ergüssen verschiedene Werte. So wurde er in einem Falle von Herzfehler bei der Ascitesflüssigkeit mit 0,9, bei dem pleuritischen Ergüsse mit 2,5 bestimmt (Mya und Viglezio¹⁸¹).

Bei dem Vergleiche der verschiedenen Globuline ergab sich bei entzündlichen Prozessen ein größerer Gehalt an Euglobulin, wobei, in ein-

zelenen Fällen, gleichzeitig eine Verminderung des Pseudoglobulins zu konstatieren war.

Verteilung der Eiweißfraktionen in der Pleuraflüssigkeit.
(Joachim nach Gerhartz⁶¹).

	In ‰ des Gesamteiweißgehaltes sind vorhanden:	
	Hydrothorax ‰	Pleuritis ‰
Albumin	57,0—60,7	49,7—59,1
Gesamtglobulin	39,3—43,0	40,8—50,3
Euglobulin	11,0—15,1	16,5—28,3
Pseudoglobulin	24,7—30,4	19,9—31,4

Die **molekulare Konzentration** der Ergüsse steht im allgemeinen bei flüssiger Beschaffenheit jener des Blutserums nahe. Bei sehr wasserreichen Ergüssen wurde Δ mit $0,52^{\circ}$ C bis $0,53^{\circ}$ C, gegen $0,55^{\circ}$ bis $0,56^{\circ}$ des Blutes bestimmt. Zwischen der Gefrierpunkterniedrigung zellreicherer und zellärmerer Ergüsse bestehen meist nur geringfügige Unterschiede. Nur eitrige Ergüsse findet man gelegentlich hypertonisch.

Eine Übersicht gibt die Tabelle:

Gefrierpunkterniedrigung verschiedener Körperflüssigkeiten
(nach Koranyi u. Richter und Hamburger).

Flüssigkeiten:	Gefrierpunkts- erniedrigung:	Beobachter:
Lympe vom Hund	— $0,625^{\circ}$	Fano u. Botazzi D'Errico u. Japelli
Lympe vom Hund	— $0,595^{\circ}$ bis — $0,620^{\circ}$	
Chylus vom Hund	— $0,640^{\circ}$	" Strauß "
Chylus vom Menschen	— $0,510^{\circ}$ bis — $0,560^{\circ}$	
Ödematöses Transsudat	— $0,790^{\circ}$ bis — $0,810^{\circ}$	G. Galeotti.
Ascites, Mensch	— $0,525^{\circ}$ bis — $0,550^{\circ}$	
Peritoneale Flüssigkeit bei Leber- cirrhose	— $0,500^{\circ}$ bis — $0,525^{\circ}$	—
Pleuraexsudat	— $0,500^{\circ}$ bis — $0,550^{\circ}$	—
Perikardialexsudat	— $0,600^{\circ}$ bis — $0,610^{\circ}$	Dreser Winter
Verschied. seröse Transsudate	— $0,500^{\circ}$ bis — $0,570^{\circ}$	
Hydrokeleflüssigkeit	— $0,550^{\circ}$ bis — $0,600^{\circ}$	—
Liquor cerebrospinalis	— $0,560^{\circ}$ bis — $0,750^{\circ}$	Widal-Siccard u. Ravaut
Liquor cerebrosp. b. Pottscher Krankheit	— $0,580^{\circ}$ bis — $0,650^{\circ}$	
Liq. cerebrosp. b. Meningit. tbc. Serum aus einer multilokul. Ova- rialcyste	— $0,470^{\circ}$ bis — $0,500^{\circ}$	R. Onorato
Fadenziehende Flüssigk. aus einer anderen Cyste dess. Ovar.	— $0,522^{\circ}$	
Eiter aus 5 Fällen von Osteomy- elitis	— $0,557^{\circ}$	"
Empyem der Pleura, 2 Fälle	— $0,595^{\circ}$ bis — $0,819^{\circ}$	
Kniegelenkergüsse: Fall 1: eitrig-serös	— $0,669^{\circ}$ bis — $1,174^{\circ}$	Ritter
Fall 2—6: eitrig	— $0,537^{\circ}$	
Eitriges Harninfiltrat	— $0,531^{\circ}$ bis — $0,652^{\circ}$	"
Appendicitis-Eiter	— $1,244^{\circ}$	
Kotabszeß	— $1,336^{\circ}$	"
Eiter v. kalt. Absz., 9 Fälle	— $1,444^{\circ}$	
	— $0,510^{\circ}$ bis — $0,575^{\circ}$	

Aus der Tabelle ergibt sich, daß die pathologischen Krankheitsprodukte, soweit sie als Ergüsse in Höhlen betrachtet werden dürfen, in ihrer molekulären Konzentration nicht wesentlich von der des Blutes und der Lymphe abweichen. Eitermassen und andere Krankheitsprodukte, die durch eine bedeutende Depression des Gefrierpunkts ausgezeichnet sind, können nicht als primäre Ergüsse betrachtet werden. Ihr hoher Gehalt an Elektrolyten hängt außer von den ätiologischen Momenten (z. B. Kotabszessen, Harnbeimengung u. a.) noch häufig von geänderten Verhältnissen der Resorption ab. So kann es durch die in der Nachbarschaft stattfindende Anbildung von geweblichen Strukturen bei der Heilung des entzündeten Gewebes zu einer Behinderung der Resorption kommen, die häufig genug zur Eindickung eines ursprünglich flüssigen Transsudates führt. Daß dabei der Gehalt an Elektrolyten hoch ist, wird zum Teil den ungünstigeren Diffusionsverhältnissen, zum Teil auch dem Zerfalle der organischen Substanzen unter dem Einflusse autolytischer oder bakterieller Ursachen zuzuschreiben sein.

Über das elektrische Leitungsvermögen tierischer Flüssigkeiten liegen nur spärliche Untersuchungen vor, die für die Pathologie des Lymphstromes verwertbar sind.

So findet man für normale Duktuslymphe Werte von $\lambda = 113,6 - 138,6$ ($T = 25^{\circ} \text{C.}$), die beim hungernden Tiere nicht wesentlich verschieden ist gegenüber der mit 108,10 bis 131,0 ($T, 25^{\circ}$) bestimmten Leitfähigkeit des Blutserums (vgl. S. 382).

Peritonealflüssigkeit des Pferdes wurde von Iscovesco¹⁰⁵⁾ untersucht und $\lambda(25)$ mit 135,6 gefunden. Die spärlichen, in der Literatur vorfindlichen Untersuchungsergebnisse lassen vermuten, daß die Lymphe und lymphähnliche Flüssigkeiten des Tierkörpers gegenüber dem Blute etwas hyper-tonisch sind. Bei den pathologischen Ergüssen wird die Leitfähigkeit, die durchaus abhängig ist von dem Gehalte an Elektrolyten, direkt mit dem Salzgehalte steigen.

Die Viskosität der Ergüsse wechselt sehr beträchtlich und ist im wesentlichen von dem Gehalte an kolloiden Substanzen abhängig. Sie kann sehr bedeutend sein. Messungen der Viskosität werden nach den Methoden von Hürthle¹⁰⁰⁾, Hirsch und Beck⁹⁴⁾, Determann⁴³⁾ und I. Traube²³⁵⁾ vorgenommen.

Besondere Abweichungen der stofflichen Zusammensetzung zeigen die Ergüsse bei Hydrops chylosus und bei Hydrops adiposus. Chylöser Hydrops kommt vor in der Peritoneal- und Pleurahöhle, sehr selten auch im Herzbeutel. Ganz abgesehen von der durchaus nicht völlig aufgeklärten Ätiologie dieser Ergüsse sei nur erwähnt, daß der Fettgehalt meist 0,1 % beträgt, aber auch bis 2,0 %, selten höher (5 %) steigen kann. Neben Fett findet man Cholesterin (bis 4 %) und Lezithin. In bezug auf die übrigen Bestandteile, Eiweiß (2—3 %) und auf den Zuckergehalt (0,04 % bis 0,15 %), verhalten sich die chylösen Ergüsse so wie die anderen Transsudate.

Fermente und Toxine kommen unter Umständen in nachweisbaren Mengen in den Ergüssen vor. Proteolytische Vorgänge sind in den serösen Ergüssen Kranker bisher nicht, wohl aber in eitrigen Exsudaten beobachtet worden. Bei Anwesenheit zahlreicher polymorphkerniger Leukocyten führt die proteolytische Fermentwirkung zur Bildung primärer und sekundärer Albumosen sowie von Aminosäuren (Leuzin, Tyrosin, Lysin). Das proteolytische, mit Glycerin extrahierbare Ferment ist in den polymorphkernigen

Leukocyten enthalten. Tuberkulöser Lymphocyteneiter und Blut von lymphatischer Leukämie enthalten kein Ferment (E. Müller und G. Jochmann¹⁷⁹), Kolaczek und E. Müller¹⁷³ u. f.). Die gewöhnlichen Eitererreger, außer *B. pyocyaneus*, erzeugen keine Proteolyse der Ergüsse.

Neben proteolytischen Fermenten kommen glykolytische Fermente in den Ergüssen vor.

Wichtig für den Flüssigkeitsverkehr und die Entstehung der Ergüsse ist die Tatsache, daß bei einigen Infektionen der Erguß in seröse Höhlen ein typisches Krankheitssymptom ist und daß bei toxischer Infektion die Toxine in den Erguß übergehen. Ein Beispiel ist die experimentelle Diphtheritis des Meerschweinchens, die nach subkutaner Applikation von virulenter Diphtheriekultur zu starker seröser Pleuritis und Perikarditis führt. Das vollkommen klare, zellenfreie Pleuraexsudat erweist sich gegenüber sehr empfänglichen Tieren giftig. Wenn auch der Gehalt an Diphtherietoxin ein wechselnder ist, so enthält das Pleuraexsudat doch fast immer eine nachweisbare Menge desselben. Ebenso wie Gifte und andere bakterielle Antigene können in Ergüssen oder Gewebeflüssigkeiten auch die Reaktionsprodukte der infektiösen Antigene enthalten sein. Bei der typischen Meerschweinchendiphtherie zeigt das pleuritische Exsudat niemals eine antitoxische Eigenschaft. Diese Tatsache ist vermutlich auf die akute Entwicklung des Diphtherieprozesses beim Meerschweinchen zurückzuführen, da es ja bekanntlich nur bei der akuten Form der experimentellen Meerschweinchendiphtherie, der die Tiere meist innerhalb 4 Tagen erliegen, zur Bildung von Ergüssen kommt. Bei der chronischen Form der Meerschweinchendiphtherie, die etwa mit dem 6.—7. Tage einsetzt, findet man überhaupt keine serösen Ergüsse.

Wie dieses Beispiel für den Gehalt der Ergüsse an bakteriellen Antigenen lehrreich ist, so läßt es gleichzeitig erkennen, daß die Anwesenheit besonderer toxisch oder infektiös wirkender Stoffe in dem Erguß und dessen Zusammensetzung überhaupt mit der Andauer und dem Entwicklungstypus des krankhaften Prozesses zusammenhängt. Es ist durchaus nicht ausgemacht, daß bei der chronischen Meerschweinchendiphtherie innerhalb der ersten 3—4 Tage überhaupt seröse Ergüsse auftreten, die im weiteren Verlaufe einer raschen Resorption anheimfallen müßten. Vielmehr ist wahrscheinlich, daß bei chronischer Diphtherie wegen der zu geringen Giftdosis es überhaupt nicht zur lokalen Vergiftung der Pleurablutgefäße bzw. Pleuraepithelien kommt.

Mit derartigen Verhältnissen, wie in dem angeführten Beispiele, wird bei der Beurteilung der stofflichen Zusammensetzung der Ergüsse unter allen Umständen zu rechnen sein, besonders dann, wenn es sich um die Anwesenheit bakterieller Stoffwechselprodukte und der Produkte der biologischen Reaktion des Körpers handelt.

V. Die Resorption der Ergüsse.

Wie für die Bildung der Transsudate ist auch für die Resorption derselben die anatomische Anordnung und die physiologische Funktion der benachbarten Gewebe von wesentlicher Bedeutung.

Die **Resorption** jener Ergüsse, die nicht in präformierte Höhlen, sondern in die Interstitien von Geweben erfolgen, und die als Ödemflüssigkeit bezeichnet werden, ist hauptsächlich von der Rücktranssudation in die Blutbahn abhängig. Auf die Bedeutung der Blutgefäße für die Resorption von

Flüssigkeit werden wir alsbald zurückkommen. Da es sich bei der Resorption immer um Reparationsvorgänge handelt und bei exzessiven Fällen von Ödembildung eine Unterbrechung des Blutkreislaufes und schwere Störung des Flüssigkeitsverkehrs und Gewebelebens auftritt, also eine ausreichende Resorption überhaupt nicht zustande kommen kann, so ergibt sich, daß nicht unter allen Umständen die Transsudate resorbiert werden.

Der Resorptionsvorgang setzt stets eine wenigstens teilweise Erhaltung des Flüssigkeitsverkehrs, insbesondere des Blutstromes voraus.

Daß es aber bei hochgradigem Ödem regelmäßig zu einer Beeinträchtigung des Blutstromes kommt, wurde schon bei der Besprechung der Filtrationshypothese erörtert.

Durch das Tierexperiment ist der Nachweis zu liefern, daß die in das Gewebe transsudierte Flüssigkeit mit steigendem Ödem die Blutgefäße immer mehr und mehr von außen her belastet, somit zur Stauungsursache für den Blutstrom wird.

Diese Stauung begünstigt einerseits die Transsudation aus den Kapillaren, da sie zur Erhöhung des Kapillardruckes führt, andererseits bewirkt sie eine Verminderung der Druckdifferenz zwischen Blutdruck und Gewebedruck. Diese Druckdifferenz vermindert sich am ehesten an den Stellen, wo die Venen liegen, auf Null, d. h. Blutdruck in den Venen und Gewebedruck werden bei reichlicher Transsudation einander gleich. Nach den Resultaten des schematischen Versuches kann selbstverständlich der Gewebedruck bei fortdauernd reichlicher Transsudation höher werden als der venöse Blutdruck. Es findet also eine Belastung der Abflußbahnen des Blutes von außen her statt.

Es hängt nun wesentlich von der anatomischen Anordnung der Venen im Gewebe ab, ob die Erhöhung des Gewebedruckes lediglich zu einer Blutstauung und Auspressung des Plasmas aus den Venen führen wird, oder ob es zu einer Rücktranssudation kommen kann (Klemensiewicz, Starling). Liegen die Venen im lockeren Bindegewebe, so wird die Schwellung des Gewebes die rasche Steigerung des Gewebedruckes kompensieren, und möglicherweise kann das Lumen der Venen durch Anspannung der Adventitiafasern vor Kompression geschützt und damit eine ergiebige Rücktranssudation ermöglicht sein.

Wenn auch der gesteigerte Lymphstrom unzweifelhaft anzeigt, daß die Lymphbahn an der Rückleitung der Ödemflüssigkeit in die Blutbahn beteiligt ist, so erweisen sich doch die Lymphgefäße als insuffizient zur Bewältigung der gesamten Transsudatmengen. Ich erinnere dabei an den Versuch von Cohnheim, durch welchen erwiesen wurde, daß die Unwegsamkeit der meisten oder aller Lymphbahnen einer Extremität kein Ödem zu erzeugen vermöge. Die Bedeutung der Blutgefäße für die Resorption der Flüssigkeit aus den Geweben ist durch diesen Versuch gekennzeichnet. Die Folgeerscheinungen der venösen Stauung und die Resultate der Resorptionsversuche an serösen Höhlen liefern weitere Beweise für die Wichtigkeit der Blutgefäße bei dem Vorgange der Flüssigkeitsaufsaugung.

Der Einfluß der venösen Stauung auf die Behinderung der Flüssigkeitsabfuhr aus den Geweben wurde schon bei Besprechung des Stauungsödems erörtert. Hier sei nur auf eine Reihe von experimentellen Tatsachen verwiesen, die für die Frage der Resorption von Bedeutung sind.

Die venöse Stauung macht ihren Einfluß auf den Abfluß der Flüssigkeiten aus den Geweben nicht nur dann geltend, wenn die Venen total unweg-

sam sind, sondern auch dann, wenn eine nur mäßige, aber andauernde Behinderung des venösen Abflusses vorhanden ist. So kann z. B. bereits die Schwerkraft ein Hindernis für einen regelmäßigen Abfluß des Blutes sein und bei Muskelruhe und insbesondere bei verminderter vasomotorischer Tätigkeit der Gefäße zur Schwellung der betroffenen Körperteile führen. Bei mäßig kuraresierten Fröschen kommt es bei senkrechter Lage der Körperachse an den tiefer gelegenen Teilen des Körpers zu Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe und in den Lymphsäcken.

Auch bei hochgradiger Entzündung kann man einen mangelhaften Abfluß des entzündlichen Transsudates konstatieren.

Der Kapillarpuls und die rhythmische, der Herztätigkeit entsprechende Änderung der Blutgeschwindigkeit in den größeren Gefäßen, die unter dem Mikroskope bei Beginn der Entzündung zu beobachten sind, werden im wesentlichen durch die Schwellung des entzündeten Gewebes, also durch die mangelhafte Ableitung der Flüssigkeit aus den Geweben bedingt.

Unter dem Mikroskope läßt sich der Verlauf dieser Erscheinungen am deutlichsten an der Schwimmhaut des Frosches verfolgen. Man benötigt dazu geeignete Vorrichtungen, die es gestatten, die Schwimmhautgefäße zu beobachten, während die ganze beobachtete Stelle von außen her unter wechselnden Druck gestellt ist, der manometrisch gemessen wird (Klemensiewicz¹¹²)).

Durch die Methode der Kompression der Blutgefäße durch Erhöhung des extravaskulären Druckes, die bereits Charles S. Roy und J. Graham-Brown²⁰⁹) zur Messung des Blutdruckes in den kleinen Arterien benützt hatten, können einige für das Verständnis der Erscheinungen des krankhaften Blutstromes wichtige Tatsachen festgestellt werden.

Die geringste Steigerung des extravaskulären Druckes bedingt schon das Auftreten von „Kapillarpuls“. Die Erscheinung der rhythmischen Beschleunigung und Verlangsamung des Blutstromes tritt sofort nach der Erhöhung des extravaskulären Druckes in dem ganzen Blutgefäßbezirke auf, der von der Kompression betroffen wird. Es beschränkt sich der Puls nicht auf die Kapillaren, sondern er erstreckt sich auch über Arterien und Venen, in deren kleinsten, in der Schwimmhaut liegenden Ästen unter normalen Verhältnissen niemals eine Pulsbewegung des Blutes zu beobachten ist.

Der „Kapillarpuls“ ist das erste und sichere Anzeichen einer Vermehrung der Widerstände für den Blutstrom im Gebiete des venösen Abflusses. Jede Beeinträchtigung des venösen Abflusses führt zu „Kapillarpuls“.

Bei Steigerung des extravaskulären Druckes durch den Druckapparat steigert sich auch die Erscheinung des „Kapillarpulses“, bezw. der rhythmischen Schwankung der Blutsäule in allen Blutgefäßen. In den kleinen Arterien kommt es endlich so weit, daß an einer Stelle ihres Verlaufes die Blutsäule nur mehr während der systolischen Druckerhöhung im Aortengefäßbaum vorwärts geschoben wird und während der Diastole des Herzens absolut stillsteht. In diesem Momente zeigt das Manometer des Apparates das Minimum des arteriellen Blutdruckes an der beobachteten Stelle der Arterie an. Bei weiterer Erhöhung des Apparatdruckes (extravaskulären Druckes) beginnt die Blutsäule zu pendeln, indem sie bei der Systole des Herzens zwar noch vorgeschoben, bei der Diastole aber durch den hohen extravaskulären Druck aus dem komprimierten Bezirk zurückgepreßt wird. Die Ausschläge der pendelnden Bewegung sind anfänglich klein und werden bei Zunahme des

extravaskulären Druckes immer größer. Bei fortgesetzter Steigerung des extravaskulären Apparatdruckes tritt ein Augenblick ein, in welchem die Blutsäule auch durch die systolische Druckerhöhung nicht mehr vorwärts geschoben wird. Es ist das Maximum des arteriellen Blutdruckes erreicht. Unmittelbar nachher wird das Blut aus dem komprimierten Gefäßgebiet gepreßt oder bleibt an einzelnen Stellen des Gefäßbezirkes ruhig liegen.

Dieselben Erscheinungen, die die artifizielle Erhöhung des extravaskulären Druckes durch Kompression der Gewebe von außen her erzeugt, treten auch bei venöser Stauung und bei Entzündung auf. In beiden Fällen zeigt der Blutstrom jene Veränderungen, die als Kapillarpuls, als Pendeln der Blutsäule oder als „*va-et-vient*“ bezeichnet wurden. Es ist selbstverständlich, daß die Ursache dieser Erscheinung auch bei venöser Stauung und bei der Entzündung in den erhöhten Widerständen des venösen Blutabflusses zu suchen ist. Bei der venösen Stauung besteht der Widerstand in der durch Ligatur oder andere Umstände bedingten Verminderung des Querschnittes der Venen von Anfang an. Er äußert sich rückwirkend bis in das Kapillarsystem und die zuführenden Arterien des gestauten Gefäßbezirkes und führt zu vermehrter Transsudation und damit zum Stauungsödem.

Bei der Entzündung ist primär kein Hindernis im Blutgefäßsystem für den Abfluß des Blutes. Im Beginne der Entzündung strömt das Blut gegenüber der Norm reichlicher und rascher durch die Blutgefäße; es besteht eine entzündliche Hyperämie, die aktiv, d. h. durch eine stärkere Blutzufuhr von den erweiterten Arterien aus bedingt ist. Gleichzeitig herrscht in den erweiterten Arterien des Entzündungsgebietes ein erhöhter Blutdruck, wie durch Versuche mit dem in Fig. 8 abgebildeten und beschriebenen Apparat erwiesen werden kann. Eine ausführliche Darstellung der bei entzündlicher Hyperämie herrschenden Blutströmungsverhältnisse findet sich bei Marchand auf S. 256 dieses Hdb. Bd. II. 1. Tl.

Dieser Versuch ist für die Frage der Transsudation und Resorption der Transsudate aus den Geweben von besonderem Interesse, weshalb ich die hauptsächlichsten Ergebnisse desselben hier kurz mitteile. Hat man an einer Schwimmhautarterie von *Rana temporaria* den normalen Maximumdruck bestimmt, und bringt man nun, ohne die Einstellung zu ändern, zwischen Deckglas und Schwimmhaut die Lösung einer entzündungserregenden Substanz (Ol. sinap.; Ol. thereb.), so wird in den unmittelbar darauffolgenden Messungen des Blutdruckes derselben Arterie an gleicher Stelle eine sukzessive Steigerung des Blutdruckes zu konstatieren sein.

Die Steigerung des arteriellen Blutdruckes erreicht ein gewisses Maximum, wobei der Blutstrom in den Versuchsintervallen, in denen keine Kompression der Schwimmhaut stattfindet, die Anzeichen der entzündlichen Hyperämie zeigt. Bei weiter fortschreitender Entzündung, die sich an den Veränderungen des Blutstromes manifestiert, zeigt sich bei neuerlichen Druckmessungen eine Abnahme jener manometrischen Druckwerte, die zur Sistierung des Blutstromes eben erforderlich sind. Diese Abnahme des extravaskulären, durch den Kompressionsapparat ausgeübten Druckes, der zur Aufhebung des Blutstromes erforderlich ist, geht einher mit fortschreitender Unregelmäßigkeit und Verlangsamung des Blutstromes in den Intervallen, in denen der Druck des Apparates auf Null (Atmosphärendruck) gestellt ist. Man erkennt am Bilde des Kreislaufes, daß es sich um eine wesentliche Behinderung der

Maximum der Erweiterung erreicht hat, kann der Blutdruck nicht weiter zunehmen. Mit der Vasoparalyse geht aber auch die Erhöhung der Permeabilität der Gefäßwände einher, die ebenso wie die Gefäßerweiterung eine Folge der Entzündungserregung ist. Es steigt also die Transsudationsgeschwindigkeit und damit auch der Druck G . Da nun von den beiden Werten A und G nur der erstere durch den Apparat direkt meßbar ist, so muß in dem Falle, als A sein Maximum erreicht hat, jede Erhöhung des Wertes von G sich durch eine Verminderung des meßbaren Druckes A bemerkbar machen. Das ist nun tatsächlich der Fall. Man findet bei fortschreitender Entzündung ein allmähliches Absinken des Apparatdruckes bis weit unter die normalen Werte. Theoretisch sollte $A = 0$ werden, dann wäre $B = G$; der Blutstrom steht infolge der hohen Gewebespannung still. Daß B eine konstante mittlere Höhe beibehält, kann ohne weiteres angenommen werden, da die Werte von B durchaus von dem Blutdrucke der benachbarten Arterienstämmchen abhängig sind.

Wir haben also in diesem Versuche eine Methode zur indirekten Bewertung des Transsudatdruckes kennen gelernt, die, wie schon erwähnt wurde, ein wesentlich stauendes Moment für den Blutstrom darstellt.

Bemerkenswert ist, daß die Insuffizienz der Lymphbahn in diesen Versuchen deutlich zu beobachten ist. Trotz der wiederholten Kompression und Entlastung des Gewebes, die durch die Versuchsanordnung gegeben ist und wie eine Massage auf die Lymphbahnen wirken muß, können diese doch die Abfuhr des Transsudats nicht bewältigen.

Es zeigt sich also auch hier, daß die Resorption irgend beträchtlicher Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe nur bei gewissen, nicht allzu hohen Werten des Gewebedruckes zustande kommen kann. Steigt der Gewebedruck rasch auf hohe Werte, so kommt es zur Beeinträchtigung des Blutstromes. Damit ist aber eine vermehrte Transsudation, soweit sie vom Blutstrom abhängig ist, und eine Verminderung der Rücktranssudation verbunden.

In ähnlicher Weise wie in den Versuchen über den Einfluß des extravaskulären Druckes auf den Blutstrom und die Resorption zeigt sich die Abhängigkeit der Flüssigkeitsaufsaugung von den Druckverhältnissen durch die Versuche an serösen Höhlen.

Die Versuche über die Resorption in Höhlen geben Aufschluß über die Bedeutung des hydrostatischen Druckes und die Beteiligung der osmotischen Druckkräfte bei der Flüssigkeitsaufsaugung.

Durch Hamburgers Versuche über die Flüssigkeitsresorption in der Bauchhöhle wurde erwiesen, daß die Aufsaugung von seiten der Blutgefäße besorgt wird. Dabei ergab sich, daß die Blutgefäßresorption in hohem Maße vom intraabdominellen Drucke abhängig sei. Bei mittlerem hydrostatischem Drucke, der etwa 14 cm 0,9% ClNa-Lösung nicht wesentlich überstieg, zeigte sich die Resorptionsgeschwindigkeit in der Bauchhöhle des Kaninchens am größten.

Die Resorption wurde gemessen, indem eine abgemessene Menge einer 0,9%igen ClNa-Lösung eine Stunde lang unter konstantem Druck in der Bauchhöhle belassen und dann das Volumen der in der Bauchhöhle verbliebenen Flüssigkeit bestimmt wurde. Die Differenz zwischen der eingeführten und der verbliebenen Flüssigkeitsmenge wurde als Maß für die Resorptionsgeschwindigkeit betrachtet.

So wurde bei einem Drucke von:

2 cm 0,9% ClNa-Lösung resorbiert: 11,0 cm ³						} aus den beobachteten Druckgrößen berechnete Mittelwerte.
bei 9 "	"	"	"	"	: 23,8 "	
" 14 "	"	"	"	"	: 33,0 "	
" 20 "	"	"	"	"	: 30,4 "	
" 30 "	"	"	"	"	: 18,1 "	

Aus den Resultaten ist zu ersehen, daß ein verhältnismäßig niedriger abdomineller Druck (30 cm³ Wasser) bereits eine Verminderung der Resorptionsgeschwindigkeit herbeiführt und daß ein gewisser niedriger abdominaler (extravaskulärer) Druck, der beim Kaninchen etwa bei 14 cm Wassersäule liegt, für die Resorption aus der Bauchhöhle das Optimum des abdominalen (extravaskulären) Druckes darstellt.

Diese Versuchsergebnisse beziehen sich auf Versuchstiere, bei denen der Ductus thoracicus unterbunden war, die Resorption also größtenteils durch die venöse Blutbahn besorgt werden mußte.

Daß die Resorption auch durch die osmotischen Eigenschaften der Ascitesflüssigkeit bzw. des Bauchhöhleninhaltes beeinflusst wird, ist ebenfalls durch Experimente erwiesen.

Die Versuche von O. Cohnheim und Hamburger zeigen, daß während der Resorption ein solcher Stoffaustausch zwischen Bauchhöhleninhalt und Umgebung zustande kommt, daß die Flüssigkeit in der Bauchhöhle osmotisches Gleichgewicht mit dem osmotischen Drucke des Blutserums zeigt, oder sich demselben wenigstens nähert, wenn die Versuchsdauer kurz ist.

Die Versuchsanordnung besteht in der Einführung isotonischer, hyper- und hypotonischer Lösungen von osmotisch wirksamen Substanzen (Traubenzucker) in die Bauchhöhle der Versuchstiere mit nachfolgender Untersuchung der in verschiedenen Versuchszeiten zurückgebliebenen Flüssigkeit. Die Untersuchung erstreckte sich auf Volumen, Gefrierpunktserniedrigung und stoffliche Zusammensetzung.

Wird zur Einspritzung in die Bauchhöhle die Lösung nur eines osmotisch wirksamen Stoffes verwendet, z. B. Traubenzucker, so findet sich nach einiger Zeit die Konzentration der Traubenzuckerlösung vermindert, und es tritt ClNa in der zurückgebliebenen Bauchhöhlenflüssigkeit auf. Auch geringe Mengen von Eiweiß sind darin nachweisbar.

Die Resultate einiger Versuche, die ich hier mitteile, geben ein anschauliches Bild von den die Resorption beeinflussenden Umständen.

Versuche mit Zuckerlösungen verschiedener Konzentration (nach O. Cohnheim).

Als Versuchstiere waren Kaninchen verwendet.

Versuchsdauer	Eingeführte Menge:	Zuckerlösung, Konzentration in ‰	Gebliebene Menge:	Die gebliebene Flüssigkeit enthält:	
				Zucker in ‰	ClNa in ‰
70 Min.	51 cm ³	4,2‰ isoton.	53,0 cm ³	0,7‰	0,57‰
120 "	45 "	4,3‰ isoton.	49,0 "	0,9‰	0,55‰
248 "	50 "	5,5‰ hyperton.	21,0 "	0,3‰	0,56‰
65 "	50 "	3,0‰ hypoton.	22,5 "	1,1‰	9,56‰
75 "	50 "	3,0‰ hypoton.	21,0 "	1,2‰	0,62‰

Man kann aus den Versuchen entnehmen, daß mit der Länge der Versuchsdauer im allgemeinen der Zuckergehalt abnimmt und der Kochsalzgehalt der zu resorbierenden Flüssigkeit zunimmt. Die Menge der in die Bauchhöhle eingeführten Flüssigkeit nimmt immer mehr ab, wenn annähernd die gleichen Flüssigkeitsmengen verwendet werden (und kein zu hoher Druck herrscht). Dabei ist zu bemerken, daß bei der Einführung von iso- oder hypertonen Flüssigkeiten im Beginne des Versuches eine Vermehrung der Flüssigkeit in der Buchhöhle eintreten kann, die offenbar durch Hydrodiffusion aus der Umgebung zustande kommt. Mit der Ausgleichung der osmotischen Druckdifferenz macht sich die durch die stoffliche Verschiedenheit bedingte Ausgleichung der Partiardrücke des Zuckers im Gewebe und in der Bauchhöhle bemerkbar. Neben diesen Diffusionserscheinungen macht sich die Rücktranssudation (Backfiltration) geltend, die schließlich zur Aufsaugung der gesamten eingespritzten Flüssigkeit führen kann.

Ebenso wie an der Peritonealhöhle wurden durch Hamburger²⁵⁰⁾ auch die Resorptionsverhältnisse in der Perikardialhöhle untersucht und im wesentlichen die gleichen Ergebnisse erzielt.

Hamburger hat die Resorptionsverhältnisse in der Perikardialhöhle des Hundes nicht bloß mit Salzlösungen, sondern auch mit Serum geprüft und außer am lebenden auch am toten Tiere experimentiert. Die Versuchsergebnisse sind folgende: Serum von verschiedenem osmotischem Drucke wird nach Einbringung in die Perikardialhöhle resorbiert. War die eingespritzte Flüssigkeit mit dem Plasma des Versuchstieres isotonisch, so bleibt sie es auch während der ganzen Resorption. War die Flüssigkeit nicht isotonisch, so wird sie es während des Resorptionsvorganges und bleibt so, bis die Resorption vollendet ist.

Isotonische, hypertone und hypotone Salzlösungen folgen genau denselben Gesetzen wie seröse Flüssigkeiten.

Auch in der Perikardialhöhle des toten Tieres findet, wenn auch in beschränktem Maße, Regelung des osmotischen Druckes statt (vgl. Hamburger, Ionenlehre, II. Bd., S. 139 und 142).

Für die Resorptionsverhältnisse in der Pleurahöhle liegen eine Reihe von Versuchsergebnissen vor, unter denen die von Starling und Tubby²²¹⁾ besonders bemerkenswert sind.

Diese Forscher bemühten sich die Frage zu beantworten, ob den Lymphbahnen oder den Blutgefäßen der Hauptanteil an der Resorption in der Pleurahöhle zukomme. Ihre Versuche ergaben als zweifelloses Resultat, daß die Blutgefäße bei der Flüssigkeitsresorption die Hauptrolle spielen. Sie sind aber der Ansicht, daß für die Einstellung der Flüssigkeiten auf den osmotischen Druck des Blutplasmas die Diffusionsvorgänge das Wichtigste sind.

Da aber auch isotonische Flüssigkeiten bis zum Verschwinden des letzten Flüssigkeitstropfens resorbiert werden, so konnte an eine Lebereigenschaft der Thorakalwand gedacht werden, die von Heidenhain bei seinen Versuchen über Darmresorption und von Heidenhain⁸⁸⁾ und Orlow¹⁸⁶⁾ bei den Untersuchungen über die Resorption in der Bauchhöhle zur Erklärung des Verschwindens hypotonischer Flüssigkeiten herangezogen wurden.

Davon kann aber keine Rede sein, diese „Lebentätigkeit“, also eine ganz unbekannte Größe, in das Gebiet der sonst so klaren Resorptionsvorgänge hereinzuziehen.

Es hat Starling im Verein mit Leathes¹⁴⁰⁾ bereits aufmerksam gemacht, daß bei Einspritzung einer hypotonischen Kochsalzlösung (z. B. 0,5 ‰) zwar anfangs ClNa aus dem Blute in die Pleurahöhle zur Ausgleichung des osmotischen Partiardruckes hinüberwandern muß, daß aber andererseits im Blute und den Geweben Substanzen mit mehr oder minder hohem osmotischem Drucke gelöst sind, deren Partiardruck in der Pleuraflüssigkeit (Kochsalzlösung) geradezu Null ist.

Es muß also, da unter diesen Substanzen des Blutes auch solche von geringer Diffusionsfähigkeit sind, zu einer Aufsaugung von Wasser aus der Pleurahöhle in die Blutbahn kommen. Dadurch wird der Salzgehalt des Pleurainhaltes erhöht, und war er bereits auf den Partiardruck des ClNa-Gehaltes von Blut und Gewebe eingestellt, so wird dieser durch die Wasseraufsaugung aus der Pleurahöhle überschritten. Es findet dann wieder Übertritt von Salz aus der Pleurahöhle in das Blut statt.

Diese Versuchsergebnisse erklären allerdings die Verminderung des eingespritzten Flüssigkeitsquantums, sie sind aber nicht zur Erklärung der völligen Resorption der Flüssigkeit geeignet, da nach Diffusionsgesetzen diese vollendet ist, sobald der Partiardruck der im Blute und Gewebe gelösten Substanzen dem Partiardrucke der in der Höhlenflüssigkeit gelösten Stoffe gleich ist. Die osmotische Theorie fordert also ein Überwandern von Stoffen aus dem Blute und den Geweben in die Höhlenflüssigkeit. Dieses Überwandern findet in der Tat statt, denn die eingespritzte Flüssigkeit nimmt mit längerer Andauer des Versuches immer mehr den Charakter einer serösen Flüssigkeit an, wenn auch die schließlich restierende kleine Flüssigkeitsmenge nicht notwendigerweise dieselbe Zusammensetzung wie das Blutplasma haben muß.

So wie schon früher mitgeteilt wurde, können hier von bekannten Triebkräften nur die Filtrationsverhältnisse in Betracht gezogen werden.

Hamburger hat für die Untersuchung der Resorptionsverhältnisse und des Flüssigkeitsverkehrs zwischen Blut und Gewebe ein ähnliches Schema konstruiert, wie ich es für die Erläuterung der Filtrationsvorgänge hier beschrieben habe (249). Er betrachtet ebenfalls die beim Filtrationsvorgange auftretenden hydrostatischen Momente als Ursachen für die totale Resorption der Höhlenflüssigkeiten.

Wenn wir nun auf Grund der Versuchsergebnisse zu dem Resultate gelangen, daß aus den osmotischen Erscheinungen auch noch und in besonders mächtiger Weise die Filtrationsverhältnisse in Betracht kommen, so ist damit nur ausgesagt, daß die Beteiligung dieser Faktoren unbestreitbar erkannt ist.

Es ist damit aber nicht ausgesagt, daß beim Resorptionsvorgange nicht noch andere in den Wandelementen der Höhle gelegene Energiequellen in Betracht kommen.

Wenn ich solche annehme, so meine ich allerdings, im Sinne des früher Mitgeteilten, nur physikalische und chemische Qualitäten der benachbarten Gewebe und der in ihnen enthaltenen Stoffe. Was früher als Membranfunktion, als reversible und irreversible Änderung des kolloiden Zustandes bezeichnet wurde, kommt meines Erachtens hier wesentlich in Betracht.

Eine Nötigung, die Erscheinungen der Resorption auf unbekannte Lebereigenschaften der Gewebe zurückzuführen, liegt ebensowenig vor, wie bei der Erklärung des Transsudationsvorganges oder der Lymphproduktion.

Unser Bestreben muß vielmehr darauf gerichtet sein, so wie in anderen Gebieten naturwissenschaftlicher Forschung die sogenannten vitalen Kräfte in ihre physikalisch-chemischen Komponenten zu zerlegen.

Literatur.

- 1) **Adie**, Journ. of the chem. Soc. 1891.
- 2) **Arnold**, Virchows Arch. LVIII.
- 3) — ebenda. LXII.
- 4) — ebenda. LXVI.
- 5) — ebenda. LXVIII.
- 6) — ebenda. LXXI.
- 7) **Arrhenius**, Zeitschr. f. phys. Chem. 1887. I.
- 8) **L. Aschoff**, Referat über Thrombose und Embolie auf der 83. Versammlung Deutscher Naturf. u. Ärzte in Karlsruhe 1911 und Nr. 268 dieses Verzeichnisses.
- 9) **Asher**, Sammelreferat, biochem. Zentralbl. IV. Nr. 1 und 2.
- 10) — Zeitschr. f. Biol. 1893. XXIX.
- 11) — u. **Barbera**, ebenda. 1897. XXXII. I. Mitteilg.
- 12) — — ebenda. 1898. XXXVII. II. Mitteilg.
- 13) — u. **Gies**, ebenda. 1900. XL. III. Mitteilg.
- 14) — u. **Busch**, ebenda. 1900. XL. IV. Mitteilg.
- 15) — Zentralbl. f. Physiol. 1902.
- 16) — Der physiol. Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben. Jena 1909.
- 17) — u. **Erdely**, Zentralbl. f. Physiol. 1903.
- 18) **v. Basch**, Eine Funktion des Kapillardruckes in den Lungenalveolen. Wien. med. Blätter. 1888.
- 19) — Die kardiale Dyspnoe und das kardiale Asthma. Klin. Zeit- u. Streitfragen. 1888. I.
- 20) — Über Lungenschwellung u. Lungenstarrheit. Wien. med. Presse. 1888.
- 21) **Benedicenti**, Die Wirkung d. Kohlensäure auf die Atmung. Dubois Arch. 1896.
- 22) **Cl. Bernard**, C. rendus de l'Acad. des sciences. 1852.
- 23) **Bert u. Laffont**, C. rend. XCIV.
- 24) **Biedermann**, Sitzb. d. kais. Akad. Wien. 1882. LXXXVI.
- 25) **Birnbacher u. Czermak**, Graefes Arch. Abt. 4 der Abt. II. Teil, 4. Kapitel. XXXII.
- 26) **Bizzozero u. Salvioli**, Archivio p. l. scienze med. med. I, II.
- 27) **Brücke**, Vorlesgn. üb. Physiologie. Wien 1874. I, 344.
- 28) — ebenda. I, 176.
- 29) — Verschuß der Kranzschlagadern durch die Aortenklappen. Wien 1855.
- 30) **Calvert**, Effects of drugs on the secretion from the tracheal mucous membrane. Journ. of physiol. XX.
- 31) **Chiari u. Januschke**, Hemmung von Transsudat- u. Exsudatbildung durch Calciumsalze. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. LXV, 120 u. f.
- 32) **Chrzonszczewsky**, Med. Zentralbl. 1864. Nr. 8 u. 38; Virch. Arch. XXXI.
- 33) **J. Cohnheim**, Vorlesg. über Pathologie. Berlin 1882.
- 34) — Neue Untersuchungen üb. die Entzündg. Berlin 1873.
- 35) — Untersuchungen üb. die embol. Prozesse. Berlin 1872.
- 36) — Virchows Arch. XL, XLIV, LXI.
- 37) — u. **Lichtheim**, Virchows Arch. LXIX.
- 38) **O. Cohnheim**, Resorpt. Dünndarm u. Bauchhöhle. Habil.-Schr. München 1898.
- 39) **Cohnstein**, Virchows Arch. 1894. CXXXV, 514.
- 40) — Pflügers Arch. 1894. XLIX, 508.
- 41) — ebenda. LXII.
- 42) — Ergebnisse d. Pathologie. 1896. III.
- 43) **Determann**, Verhdl. des XXIV. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1907. S. 553.
- 44) **Donders**, Physiologie a. d. holländ. v. Fr. W. Theile. Leipzig 1856. I, 63.
- 45) **Dybkowsky**, Arb. a. d. physiol. Anst. zu Leipzig. 1866.

- 46) **v. Ebner**, A. Köllikers Handb. d. Gewebelehre. 6. Aufl. III, 322. Lungen S. 304 u. f.
- 47) **Engelmann**, Über d. Hornhaut d. Auges. Leipzig 1867.
- 48) **Fano u. Botazzi**, Arch. ital. de biolog. 1896. XXVI.
- 49) **M. Fischer**, Das Ödem. Eine experimentelle und theoretische Untersuchung der Physiologie u. Pathologie der Wasserbindung im Organismus. In deutscher Sprache hrsg. v. K. Schorr u. W. Ostwald. Dresden 1910.
- 50) **Fleisher u. Leo Loeb**, The influence of Calcium-Chloride, Adrenalin, Myocarditis and Nephrectomy upon the Dilution of Blood, During intravenous Injection of Jodium-Chloride Solution. IV. Repr. from Journ. of Exp. Medic. 1909. IX. Nr. 2.
- 51) — — V. Mittl. ebenda. 1909. Nr. 5.
- 52) — — VI. Studies in Edema. Behandelt d. Einfluß v. Adrenalin auf die Absorption von der Peritonealhöhle nebst Bemerkungen üb. d. Einfl. von Calciumchlorid auf die Absorption. Ebenda 1910. XIII. Nr. 3.
- 53) — — VII. Studies in Edema. Behandelt d. Einfluß d. Nephrectomie u. a. chirurg. Operationen, sowie die Läsionen durch Uranium-Nitrat auf d. Absorption von d. Peritonealhöhle. Ebenda 1910. XII. Nr. 4.
- 54) — — VIII. Studies in Edema. Behandelt d. Einfluß des Koffeins auf d. Absorption von der Bauchhöhle u. d. Einfluß d. Diurese auf das Ödem. Ebenda 1910. XIII. Nr. 4.
- 55) **Fleisher, Hoyt u. Leo Loeb**, Studies in Edema. I. Comparative Investigation into the action of Calcium Chloride and Sodium Chloride on the production of Urine, Intestinal Fluid and Ascites. Repr. from Journ. of Exp. Med. 1909. XI. Nr. 2.
- 56) **Fleischl**, Berichte d. sächs. Ges. d. Wiss. Leipzig. 1874. XXVI.
- 57) **Fredericq**, Bullet. de l'Acad. royale de Belgique. 1902. Nr. 7; 1901. Nr. 8 u. séance du 29. XI. 1902.
- 58) **Friend**, in Halliburtons Textbook of chem. Physiology. London 1891. S. 347.
- 59) **Friedländer**, Untersuchungen üb. die Lungenentzündung. Berlin 1873.
- 60) **Gaskell**, Journ. of Physiol. VII.
- 61) **Gerhartz**, Handb. d. Biochem. d. Menschen u. d. Tiere. 1909. II. 2. Tl. S. 116 u. f.
- 62) **Goltz u. Ewald**, Pflügers Arch. LXIII.
- 63) **Groß**, Die Bedeutung d. Salze der Ringerschen Lösung für das isolierte Säugetierherz. Pflügers Arch. XCIX, 264.
- 64) **Großmann**, Das Muskarinlungenödem. Zeitschr. f. klin. Med. 1887. XII.
- 65) — Exp. Untersuchg. zur Lehre v. akuten allg. Lungenödem. Ebenda. XVI.
- 66) — Weitere exp. Beiträge zur Lehre v. d. Lungenschwellung u. Lungenstarrheit. Ebenda. XX.
- 67) — Über den Einfluß d. wechselnden Blutfülle d. Lungen auf die Atmung. Ebenda. 1892. XX.
- 68) — Über d. Stauungshyperämie in den Lungen. Ebenda. 1895. XXVII.
- 69) **Grützner**, Deutsches Arch. f. klin. Med. LXXXIX.
- 70) — u. **Heidenhain**, Pflügers Arch. XVI.
- 71) **Gutschy**, Zur Morphologie der Blutgerinnung u. der Thrombose. Beitr. z. path. Anat. u. zur allg. Pathol. 1903. XXXIV.
- 72) **Hagen**, Annal. d. Phys. 1839. VI.
- 73) **Halliburton**, Brit. med. Journ. 1890. II. Report on pathological effusions.
- 74) **H. J. Hamburger**, Osmot. Druck u. Ionenlehre. Wiesbaden 1902.
- 75) — Zeitschr. f. Biologie. 1893. XXX.
- 76) — Dubois Arch. f. Physiol. 1895.
- 77) — ebenda 1895.
- 78) — Zentralbl. f. Physiol. IX.
- 79) — Dubois Arch. f. Physiol. 1897.
- 80) — Arch. f. path. Anat. CXLI.
- 81) **Hammarsten**, Physiol. Chem. 5. Aufl. Wiesbaden 1904.
- 82) **Harley**, Brit. med. Journ. 20. Aug. 1892.
- 83) **Hasebroek**, Deutsches Arch. f. klin. Med. LXXVII.
- 84) **Heidenhain**, Pflügers Arch. XLIX.
- 85) — Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1883. Ödem d. Zunge, bei Reizung des n. ling. S. 174.
- 86) — Hermanns Handb. d. Physiol. V. 1. Tl.

- 87) **Heidenhain**, Studien des physiol. Inst. zu Breslau. 1868. Heft 1 u. 3.
- 88) — **Pflügers Arch.** XLIII. Suppl. H.
- 89) **Heinz**, Handb. d. exp. Path. u. Pharm. Jena 1904. II. II. Tl. S. 524 u. ff.
- 90) **Heller**, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1869. S. 545.
- 91) **O. Heß**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. LXXIX, 128.
- 92) **Henle**, Allg. Anat. Leipzig 1841. Entdeckung der Arterienmuskeln.
- 93) **Hill**, in Textbook of Physiology v. Schäfer. 1898. I, 146.
- 94) **Hirsch u. Beck**, Münchn. med. Wochenschr. 1900. Nr. 49.
- 95) **R. Hoerber**, Physikal. Chemie der Zelle usw. 2. Aufl. Leipzig 1906 und 3. Aufl. 1911.
- 96) **F. A. Hoffmann**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XVI.
- 97) **Hofmeister**, Die chem. Organisation d. Zellen. Braunschweig 1901.
- 98) **Hoggan**, On the erectil action of the bloodpressure in inspiration usw. Edinb. med. Journ. 1873.
- 99) **Hoppe-Seyler**, Physiol. Chemie.
- 100) **Hürthle**, Pflügers Archiv. LXXXII.
- 101) **Hyrthl**, Handb. d. Topogr. Anatomie. 6. Aufl. Wien 1871. I, 637—642.
- 102) — Die Selbststeuerung des Herzens. Wien 1855.
- 103) **C. Jacobij**, Ein Beitr. z. Technik d. künstlichen Durchblutung überlebender Organe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895. XXXVI, 330.
- 104) — Apparat zur Durchblutung isolierter lebender Organe. Ebenda 1890. XXVI, 388.
- 105) **Iscovesco**, C. rend. Soc. de Biol. Paris Masson 1906. S. 42.
- 106) **Kaufmann**, Arch. de Physiol. norm. et path. 1892.
- 107) **Klemensiewicz**, Entzündung u. Eiterung. Festschr. Rollett. Jena 1893.
- 108) — **Zieglers Beiträge.** XXXII. (Ödem der Zellen.)
- 109) — Die Entzündung. Jena 1908.
- 110) — (Blutung u. Rücktranssudation.) Sitzber. d. kais. Akad. Wien. 1887. CXVI.
- 111) — Fundamentalversuche über Transsudation. Festschrift. Graz 1883.
- 112) — Exp. Beiträge zur Kenntnis d. norm. u. pathol. Blutstroms. Sitzber. d. kais. Akad. Wien. 1886. CXIV.
- 113) — u. **Glax**, Sitzber. d. kais. Akad. Wien. 1881. LXXXIV.
- 114) — Das Verhalten d. Blutgefäße u. des Gewebes bei der Entzündung. Mitteilungen d. Ver. d. Ärzte v. Steiermark. Graz 1897. Nr. 8. S. A. S. 3 „Die Bildung des flüssigen Transsudates u. Exsudates“.
- 115) **Kockel**, Über entzündliches Lungenödem. Verh. d. Ges. deutsch. Naturforscher u. Ärzte. 68. Vers. 1896. II. Teil, 2. Hälfte, S. 30.
- 116) **v. Kölliker**, Mikroskop. Anat. II.
- 117) **Kolaczek u. E. Müller**, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 33.
- 118) **Kolossow**, Arch. f. mikr. Anat. XLII.
- 119) **Köppe**, Physikal. Chemie. Wien 1900.
- 120) — **Pflügers Arch.** 1896. LXII.
- 121) — Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1895.
- 122) **Koranyi**, Zeitschr. f. klin. Med. 1897. 1898. XXXIII. u. XXXIV.
- 123) — Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900. LXV.
- 124) — Berl. klin. Wochenschr. 1899.
- 125) — u. **Richter**, Physikal. Chemie u. Med. Leipzig 1907. II.
- 126) **M. Koerner**, Die Transfusion im Gebiete d. Kapillaren. Eine Sammlung von i. J. 1873 in der Wiener allg. med. Zeitg. erschienenen Artikeln. Wien 1874.
- 127) **Kühne**, Studien über Protoplasma usw. Leipzig 1864.
- 128) **Küttner**, Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1900.
- 129) **J. v. Laar**, Sechs Vorträge. Braunschweig 1906.
- 130) **K. Laker**, Die ersten Gerinnungserscheinungen des Säugetierblutes unter dem Mikroskope. Sitzber. d. kais. Akad. d. Wiss. Wien 1884. III. Abtlg.
- 131) **Landerer**, Gewebespannung. Leipzig 1884.
- 132) **Langley**, Journ. of Physiol. I. II. III.
- 133) — u. **Dickinson**, Proc. royal Soc. 1889. XLVI. u. Journ. of Physiol. II.
- 134) **Langstein u. Meyer**, Hofmeisters Beitr. 1903. V.
- 135) **Lassar**, Virchows Arch. LXIX.
- 136) **Lavdowsky**, Arch. f. mikr. Anat. VII.
- 137) **Lazarus-Barlow**, (Initial Rate of Osmosis) Journ. of Physiol. 1896. XIX.

- 138) **Lazarus-Barlow**, (Lymphformation Osm. Filtration) Journ. of Physiol. 1896, **XIX**.
- 139) **Leathes**, ebenda 1895, **XVIII**.
- 140) — u. **Starling**, Journ. of Physiology. **XVIII**.
- 141) **Leber**, Arch. f. Ophthalm. **XIX**.
- 142) — u. **Krückow**, ebenda. **XX**.
- 143) **Lichtheim**, Die Störungen des Lungenkreislaufs u. ihr Einfluß auf den Blutdruck. Berlin 1876.
- 144) **Liebermann**, Bemerkungen zur Physiologie der Atembewegung u. des kleinen Kreislaufes. Wiener allg. med. Zeitg. 1872. S. 36.
- 145) **Lillie**, (Physiol. Lab. John Hopkins. Univ.) Amer. Journ. of Physiol. **XX**.
- 146) **J. Loeb**, Die chem. Entwicklungserreg. d. tier. Eies. Berlin 1909.
- 147) — **Pflügers Arch.** **IC**.
- 148) — ebenda. **CII**.
- 149) — Univ. of California Public. (Physiolog.) 1905. **III**. 2. Abhdlg.
- 150) — **Pflügers Arch.** **CXVIII**.
- 151) — **Arch. f. Entwicklungsmechan.** 1907. **XXIII**.
- 152) **O. Loewi** u. **Fröhlich**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. **LIX**.
- 153) **Loewit**, Über die Entstehung des Lungenödems. Zieglers Beiträge 1893. **XIV**.
- 154) **Lubarsch**, Die allg. Pathologie. Wiesbaden 1905. I. I. Abtlg.
- 155) **K. Ludwig**, Lehrbuch d. Physiologie des Menschen. Leipzig u. Heidelberg 1861. **II**, 128 u. f.
- 156) — u. **Tomsa**, Sitzber. d. kais. Akad. Wien. **XLVI**.
- 157) — — Med. Jahrb. d. Ges. d. Ärzte. Wien 1863. **IV**. Heft.
- 158) — u. **Schweigger-Seidel**, Arb. aus d. physiol. Anst. zu Leipzig. 1866.
- 159) **Lukjanov**, Grundzüge einer allg. Pathologie d. Zelle. Leipzig 1891. S. 200.
- 160) **Mac Callum**, Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1903. John Hopk. Hosp. **I**, 14.
- 161) **Magendie**, Leçons sur les phénomènes de la vie. 1837. 2. Tl.
- 162) **Mall**, Franklin Proc. of the Assoc. of Americ. Anat. 1900. pag. 185.
- 163) **Marcacci**, Lo Sperimentale. 1883. **LII**.
- 164) **Sigmund Mayer**, Prag. med. Wochenschr. 1882. Nr. 29.
- 165) — Anat. Anzeiger. 1902. **XXI**. Nr. 16 u. 17.
- 166) — Bemerkungen z. Experimentalpathologie des Lungenödems. Sitzber. d. kais. Akad. d. Wiss. Wien 1878.
- 167) **E. Mayer**, Physikalisch-chemische Untersuchungen zur Physiologie u. Pathologie des Rückenmarks. S. A. a. Journal f. Psychol. u. Neurologie. 1908. **XI**.
- 168) **Méhu**, Arch. gén. de Méd. 1877. **II**, 513.
- 169) **Milne-Edwards**, Lecons s. l. physiol. comp. Paris 1859.
- 170) **K. Miura**, (Prof. in Tokyo). IV. Anatomie der Herzabteilungen u. ihre Bedeutung für den großen und kleinen Kreislauf. V. Die Zirkulation des kleinen Kreislaufes, beide in der kleinen Abhandlung: „Aus den Notizen meiner physiologischen u. pathologischen Forschung.“ Verlag von Nankovo, Yushima Hongo, Tokyo.
- 171) **Moore** u. **Roaf**, Biochem. Journ. **II**, 34—73 (aus Referat bekannt).
- 172) — u. **Horn**, Americ. chem. Journ. 1901. **XXVI**.
- 173) **E. Müller**, Arch. f. mikr. Anat. 1895. **XLV**.
- 174) — Arch. f. Anat. u. Physiol. 1896.
- 175) — Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. 1898.
- 176) — Arch. f. klin. Med. 1908. **XCII**, daselbst Literatur.
- 177) **P. Th. Müller**, Sitzber. d. kais. Akad. Wien. **CXIV**. **III**. Abt.
- 178) — Hofmeisters Beitr. 1905. **VI**.
- 179) **E. Müller** u. **Jochmann**, Münchn. med. Wochenschr. 1906. Nr. 53.
- 180) **Munk** u. **Rosenstein**, Virchows Arch. **CXXIII**, 230.
- 181) **Mya** u. **Viglezio**, Arch. ital. clin. med. 1888.
- 182) **Nawratzky**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1897. **XXIII**.
- 183) **Noll**, **Krause** u. **Schwanda**, Zeitschr. f. rat. Med. I. Folge. **IX**; II. Folge. **VII**; Wiener med. Wochenschr. 1858.
- 184) **Oker-Blom**, Pflügers Arch. **LIX**.
- 185) — Skand. Arch. f. Physiol. **XIX**, **XX**.
- 186) **Orlow**, Pflügers Arch. **LIX**.

- 187) **Ostroumoff**, zitiert nach Heidenhain, siehe Lit.-Verz. Nr. 85.
- 188) **Oswald**, Lehrb. d. chem. Pathologie. Leipzig 1907.
- 189) **E. Overton**, Nagels Handb. d. Physiologie. II. II. Hälfte. S. 744—900.
- 190) **Panzer**, Wiener klin. Wochenschr. 1899. Nr. 31. S. 805—807.
- 191) **W. Pfeffer**, Osmot. Unt. Leipzig 1877.
- 192) **Poppert**, Über einen Fall v. Äthertod infolge von Lungenödem. Deutsche med. Wochenschr. 1894.
- 193) **Prussak**, Sitzber. d. kais. Akad. Wien. LIV.
- 194) **Pourfour du Petit**, Histoire de l'Académie des sciences. Paris 1727.
- 195) **Ransom**, The Praktitioner. 1890. XLV.
- 196) **Ranvier**, Techn. Lehrbuch d. Histologie. Leipzig 1888.
- 197) **v. Recklinghausen**, Lymphgefäße. Berlin 1862.
- 198) — **Virchows Arch.** XXVI. Fettresorption.
- 199) — **Handb. d. allg. Path. des Kreislaufs.** Stuttgart 1883.
- 200) **Regéczy**, Pflügers Arch. XXXVII.
- 201) **A. Reuß**, Arch. klin. Med. 1881. XXVIII.
- 202) **Rogowicz**, Pflügers Arch. XXXVI.
- 203) **Rollet**, ebenda, 1901. LXXXII.
- 204) — **Handbuch d. Lehre von d. Geweben.** (Hrsg. v. G. Stricker.) II.
- 205) **Rosenbach**, Berl. klin. Wochenschr. 1903. S. 1065.
- 206) — **Die Erkrankungen des Brustfells.** Wien 1894. Aus Nothnagel, Spez. Path. u. Therapie. XIV. I. Tl. S. 91.
- 207) — **Über artifizielle Herzklappenfehler.** Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878. IX.
- 208) **Roßbach**, Über die Schleimbildung usw. Würzburger Festschrift. 1882. I.
- 209) **Roy u. Graham-Brown**, Journ. of Physiol. II, 323.
- 210) **J. W. Runeberg**, Arch. klin. Med. 1884. XXXV.
- 211) **Sabbatani**, Journ. de Physiol. norm. et patholog. 1901. III.
- 212) **Sahli**, Zur Pathologie u. Therapie des Lungenödems. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885. XIX.
- 213) — **Zur Pathologie des Lungenödems.** Zeitschr. f. klin. Med. 1888. XIII.
- 214) **Samuel**, Allg. Pathologie.
- 215) — **Der Entzündungsprozeß.** Leipzig 1873.
- 216) **J. Schaffer**, Über den feineren Bau u. die Entwicklung des Knorpelgewebes u. über verwandte Formen der Stützsubstanz. II. Tl. Zeitschr. f. wiss. Zoologie. 1905. LXXX.
- 217) **Th. Schiff**, Ges. Beitr. I.
- 218) **C. Schmidt**, Zur Charakteristik d. epidem. Cholera. Leipzig u. Mitau 1850.
- 219) **Schoute**, Het physiol.-chem. ondersoek. van menschelyk bloed. Diss. Groningen. 1903 (nach Hamburger zitiert).
- 220) **Starling**, Journ. of Physiol. XIV. XVI.
- 221) — u. **Tubby**, ebenda. XVI.
- 222) — **The Lancet.** May 1896. (IX, XVI, XXIII).
- 223) **F. E. Schulze**, Die Lungen. In Strickers Handb. d. Lehre von den Geweben I, 464.
- 224) **Steinach u. Kahn**, Pflügers Arch. XCVII.
- 225) **G. Sticker**, Lungenblutung, Anämie u. Hyperämie d. Lungen, Lungenödem usw. in Nothnagels spez. Path. u. Ther. Wien 1900. XIV. II. Teil, IV. Abt. S. 132 u. f.
- 226) **Stricker**, Sitzber. d. kais. Akad. Wien. LII.
- 227) **Studnicka**, Untersuchungen über das Knorpel- u. Stützgewebe von Myxine. Arch. f. mikr. Anat. 1897. XLVIII, 606.
- 228) **Tangl u. Zuntz**, Pflügers Arch. LXX.
- 229) **Tezner**, Zeitschr. f. physiol. Chem. LIV.
- 230) **R. Thoma**, Überwanderung farbloser Blutkörper. Heidelberg 1873 u. Virchows Arch. LXIV.
- 231) **Tigerstedt u. Santesson**, Mitteilg. des physiol. Lab. des Carolin. medico-chirg. Inst. i. Stockholm. IV. Heft 1885. Hrsg. v. Ch. Lovén.
- 232) **Todd and Bowman**, The physiological Anatomy and Physiology of man. London 1845 u. 1847.
- 233) **J. Traube**, Pflügers Arch. 1904. CV.

- 234) **J. Traube**, Grundriß d. phys. Chemie. Stuttgart 1904.
- 235) — **Pflügers Arch.** CXXXII.
- 236) **M. Traube**, Arch. f. Anat. u. Physiologie. 1867.
- 237) **Unna**, Arch. f. mikr. Anatomie. 1908. LXXII.
- 238) **Viola**, Estr. del period. Rivista veneta di scienze med. A. 1901. XVIII. fasc. VIII.
- 239) **De Vries**, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1888. II.
- 240) **Vulpian**, Leçons sur l'appareil vasomot. Paris 1875.
- 241) **Welch**, Zur Pathologie des Lungenödems. Virchows Arch. 1878. LXXII, 375.
- 242) **Widal, Sicard u. Ravaut**, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1901. LII.
- 243) **Winterstein**, Über Kohlensäuredyspnoe. Verworns Zeitschr. III.
- 244) **Zangger**, Über Membranen. Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. Zürich. Jahrg. 1906 u. 1907.
- 245) **v. Zeißl**, Über Lungenödem infolge von Jodintoxikation. Zeitschr. f. klin. Med. 1895. XXVII. 1
- 246) **Ztareck**, Zeitschr. f. phys. Chem. 1902. XXXV.
- 247) **Held**, Über die Neuroglia marginalis der menschlichen Großhirnrinde. Monatsschr. f. Psych. u. Neurolg. XXVI, 411.
- 248) **Hellin**, Schultheorie der Lungenrespiration u. Tatsachen. Pflügers Arch. CXLIV, 436.
- 249) **Hamburger**, Ein Apparat, welcher gestattet, die Gesetze von Filtration u. Osmose strömender Flüssigkeiten bei homogenen Membranen zu studieren. Verhandlungen d. Kon. Ak. v. Wetenschappen to Amsterdam (Tweede Sectie) 1895. IV. Nr. 6.
- 250) — Über die Regelung der osmot. Spannkraft von Flüssigkeiten i. Bauch- u. Peritonealhöhle. Ebenda 1895. IV. Nr. 6.
- 251) **Bayliss u. Starling**, The mechanism of panerealic secretion. Journ. of Physiology. 1902. XXVIII; 1903. XXIX.
- 252) — — Die chemische Koordination der Funktionen des Körpers. Ergebn. d. Physiol. 1906. V.
- 253) **J. P. Pawlow**, Verschiedene Arbeiten aus seinem Laboratorium, die älteren sind zu finden in: Die Arbeit d. Verdauungsdrüsen Vorlesungen v. Prof. J. P. Pawlow, übersetzt v. Walther. Wiesbaden 1898.
- 254) **Bylina** (Kiew), Normale Pankreassekretion als Synthese von nervösem u. humor. Einfluß. Pflügers Arch. CXLII, 531. Hier auch die neuere Literatur angegeben.
- 255) **Popielski**, Sekretionstätigkeit d. Bauchspeicheldrüse unter dem Einflusse von Salzsäure u. Darmextrakt (des sog. Sekretins). Pflügers Arch. CXX, 451.
- 256) **G. Anton**, Gehirnödem u. Kompression aus Hdb. der patholog. Anatomie des Nervensystems von Flatau, Jakobsohn u. Minor. Berlin 1903.
- 257) **E. Neißer**, Lumbalpunktion und Hirnpunktion aus Hdb. der Neurologie v. Lewandowski. Berlin 1910.
- 258) **L. Hill**, Physiology and Pathology of cerebr. circulation. London 1895.
- 259) **Stöhr**, Lehrb. d. Histologie. 11. Aufl. Jena 1905.
- 260) **Obersteiner**, Die nervösen Zentralorgane. Wien 1892.
- 261) **Grashey**, Exp. Blgn. z. Lehre von der Blutzirkulation in der Schädel-Rückgrats-höhle. Festschrift. München 1892.
- 262) **Propping**, Mechanik des Liquor cereprospinalis. Mittlg. a. d. Grenzgebiet d. Chir. u. inn. Med. 1908. XIX.
- 263) **Pfaundler**, Lumbalpunktion bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. XLIX.
- 264) **F. Marchand**, Thrombose und Embolie. Berl. klin. Wochenschr. 1894.
- 265) **Bergmann**, Über den Gehirndruck. Arch. f. klin. Chir. 1885. XXXII.
- 266) **Grashey**, Hirndruck u. Hirnkompressibilität. Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie. XLIII.
- 267) **Huguenin**, Ziemssens Hdb. d. spez. Path. XI.
- 268) **L. Aschoff, O. de la Camp, B. v. Beck, B. Krönig**, Beiträge z. Thrombosefrage. Leipzig 1912.
- 269) **Schlayer, Edinger u. Takayasu**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. XCI.
- 270) **Schlayer u. Takayasu**, ebenda. 1909. XCVIII.
- 271) — ebenda. 1916. CI.
- 272) — Chron. vaskuläre Nephritiden, ebenda. 1911. CII.

Die Pathologie der Atmung.

Von Oskar Minkowski in Breslau unter Mitwirkung von
Alexander Bittorf in Breslau.

I. Teil.

Von Oskar Minkowski.

A. Die Regulation der Atmung.

Die ununterbrochen im Organismus von statten gehenden oxydativen Prozesse machen auch eine ununterbrochene Aufnahme des für die Oxydationen erforderlichen Sauerstoffs notwendig. Zwar wird in der Norm den Geweben mit dem arteriellen Blute der Sauerstoff in großem Überschusse zugeführt, so daß auch das zur Lunge zurückfließende venöse Blut noch ungefähr zu $\frac{2}{3}$ mit Sauerstoff gesättigt bleibt (Löwy und von Schrötter, Plesch¹⁾), aber ein solcher Überschuß ist nötig, um auch bei erhöhten Anforderungen eine ausreichende Versorgung der Gewebe mit O zu sichern. Denn der Organismus vermag es nicht, sich in seinem O-Bedarf der O-Zufuhr anzupassen, vielmehr regelt sich die O-Aufnahme nach der Intensität der in den Geweben verlaufenden Oxydationsprozesse (Pflüger-Voitsches Grundgesetz). Jede Steigerung dieser Prozesse oder auch jede vorübergehende Hemmung der Sauerstoffzufuhr müßte daher sofort zum Sauerstoffmangel führen, wenn jener Überschuß an Sauerstoff im Blute nicht vorhanden wäre. Einen Sauerstoffmangel aber kann der Organismus nicht vertragen, d. h. sobald den Geweben nicht mehr so viel Sauerstoff zur Verfügung steht, als sie für die sich in ihnen vollziehenden Oxydationen nötig haben, machen sich alsbald schwere Störungen der für das Leben wichtigsten Funktionen bemerkbar (s. S. 476).

Bei der Einschätzung des im Blute vorhandenen Überschusses an Sauerstoff ist allerdings in Betracht zu ziehen, daß das dem rechten Herzen zufließende Venenblut ein Gemisch der aus verschiedenen Gefäßprovinzen zurückströmenden Blutmengen darstellt, und daß die Entnahme des mit dem arteriellen Blute zugeführten Sauerstoffs keineswegs in allen Organen im gleichen Maße erfolgt. Es wäre daher denkbar, daß in Organen mit besonders regem Sauerstoffbedarf der Sauerstoffvorrat des arteriellen Blutes schon nahezu vollständig ausgenutzt würde, während das durch das rechte Herz der Lunge wieder zugeführte Blut noch sehr reichlich überschüssigen Sauerstoff enthält, daß also ein geringerer Sauerstoffüberschuß im Gesamtblute für jene Organe schon einen Sauerstoffmangel bedeuten könnte²⁾.

Indessen lehrt die Beobachtung, daß aus einem stärker arbeitenden Organe das Blut nicht sauerstoffärmer, sondern sauerstoffreicher abfließt, daß also offenbar bei erhöhtem Bedarf in anderer Weise, und zwar hauptsächlich

durch stärkere Blutversorgung des arbeitenden Organes für eine ausreichende Sauerstoffzufuhr gesorgt wird (s. S. 522).

Jedenfalls aber muß es für den normalen Ablauf der Stoffwechselvorgänge im Organismus von der größten Bedeutung sein, daß der Sauerstoffüberschuß dem Blute erhalten bleibt. Es wird dieses dadurch erreicht, daß die Vorrichtungen, die zur Ergänzung des Sauerstoffgehalts im Blute dienen, in erster Reihe die rhythmischen Atembewegungen, rechtzeitig in ihren Leistungen dem Bedürfnis angepaßt werden und nötigenfalls — bei einer Steigerung der Verbrennungsprozesse oder bei krankhaften Störungen des Gasaustausches — schon zu einer erhöhten Tätigkeit angeregt werden, noch bevor es zu einer erheblichen Verminderung des Sauerstoffüberschusses im Blute gekommen ist.

Bei dieser Anpassung der Atmung an die Bedürfnisse des Organismus spielen die in diesem entstehenden Oxydationsprodukte, namentlich das Endprodukt des respiratorischen Stoffwechsels, die Kohlensäure, eine große Rolle. Die rechtzeitige Entfernung der im Organismus gebildeten Kohlensäure, die bei stärkerer Anhäufung Giftwirkung auszuüben vermag, ist eine für die Erhaltung des Lebens nicht minder wichtige Aufgabe der Atmung als die Sauerstoffzufuhr. Doch machen sich die Folgen der Überladung mit Kohlensäure bei einer Erschwerung des Gaswechsels im allgemeinen später bemerkbar als die Wirkungen des Sauerstoffmangels (s. S. 474), und wir dürfen daher bei der Beurteilung der respiratorischen Leistungen die Versorgung des Organismus mit Sauerstoff in erster Linie ins Auge fassen.

Für das Verständnis der unter pathologischen Verhältnissen zustande kommenden Änderungen der Atmung ist eine genauere Kenntnis der Vorgänge wünschenswert, durch welche die zweckmäßige **Regulation der Atmung** im normalen Organismus erfolgt. Leider herrscht auf diesem Gebiete der Physiologie noch ein sehr lebhafter Widerstreit der Meinungen. Die größten Schwierigkeiten ergeben sich hier daraus, daß die Eingriffe, mittels deren man Aufschluß über die hier sich abspielenden Vorgänge zu erlangen suchte, die Durchschneidungen und Zerstörungen bestimmter Nervengebiete, die Absperrung der Blut- und Luftzufuhr, die Anwendung von Giften usw., bei der Feinheit und Empfindlichkeit der hier in Frage kommenden Mechanismen bereits so schwere pathologische Abweichungen von normalem Geschehen darstellen, daß sie nicht ohne weiteres dazu dienen können, um einen klaren Einblick in die normalen Verhältnisse zu gewähren. Andererseits erlangen gerade dadurch die Ergebnisse der physiologischen Forschung eine um so größere Bedeutung für das Verständnis der pathologischen Vorgänge, so daß gerade auf diesem Gebiete die normale und die pathologische Physiologie auf das innigste miteinander verbunden sind, und so läßt sich ein näheres Eingehen auf physiologische Verhältnisse an dieser Stelle kaum umgehen.

So viel ist sicher, daß die normalen Atembewegungen durch eine rhythmische Erregung eines nervösen Zentralapparates ausgelöst werden. Schon über den Sitz dieses Zentralorganes gehen aber die Ansichten auseinander.

Die Mehrzahl der Physiologen hat allerdings schon längst die von Legallois und namentlich von Flourens vertretene Auffassung von der eng begrenzten Lage des „Atemzentrums“ an dem „Noeud vital“ verlassen, und besonders seit den Untersuchungen von Gad und Marinescu⁹⁾ wird die gesamte *Formatio reticularis* der *Medulla oblongata* mit der Koordi-

nation der Atembewegungen in Beziehung gebracht. Über die Bedeutung dieses bulbären Atemzentrums herrscht aber durchaus noch keine Einigkeit. Die einen⁴⁾ halten an der Annahme fest, daß in der Medulla oblongata ein einheitlich koordinierendes übergeordnetes Atemzentrum anzunehmen sei, von dem aus die Erregungen den im Rückenmark gelegenen gangliösen Apparaten zufließen, und sie lassen diese letzteren nur als „Atemmuskellzentren“ gelten, die den unmittelbaren Ausgangspunkt der motorischen Nerven für das Zwerchfell und die Rippenmuskeln bilden. Andere, vor allem Langendorff⁵⁾, dem sich Wertheimer⁶⁾ und später besonders Mosso⁷⁾ angeschlossen haben, glauben der Annahme eines anatomisch einheitlichen übergeordneten Atemzentrums ganz entraten zu können und schreiben den spinalen Atemzentren eine selbständige automatische Tätigkeit zu. In neuerer Zeit hat Langendorff⁸⁾ einen mehr vermittelnden Standpunkt in dieser Frage eingenommen, und er ließ einen vielleicht im Vagus Kern gelegenen, durch besonders hohe Erregbarkeit ausgezeichneten Ausgangspunkt für die Ateminnervation als „führenden Teil des Atemzentrums“ gelten. Man kann in Kürze wohl dem gegenwärtigen Stand dieser Frage am besten mit Luciani⁹⁾ Ausdruck geben, der seine Ausführungen dahin zusammenfaßt, daß „der Komplex der nervösen Mechanismen, von denen die Atmungsmechanik abhängt, in drei Abschnitte geteilt werden kann, die von bulbären, spinalen und zerebralen Zentren dargestellt werden. Von den ersten gehen die rhythmischen Impulse für die thorako-abdominalen Bewegungen aus; von diesen Impulsen hängt die Tätigkeit der spinalen Zentren ab, welche dieselben an die Muskeln weitergeben; die rhythmische Tätigkeit der bulbären Zentren jedoch wird ihrerseits beherrscht und kann in mannigfachster Weise beeinflusst werden von den zerebralen Atmungscentren“.

Zweifellos gestalten sich die Vorgänge bei der Innervation der Atembewegungen schon in der Norm außerordentlich kompliziert, und dieses um so mehr, als es sich nicht nur um eine genau abgestufte Erregung verschiedener Muskelgruppen handelt, die von räumlich weit auseinanderliegenden Nervenbahnen versorgt werden, und deren harmonisches Zusammenwirken für das Zustandekommen der normalen Atmung notwendig ist, sondern auch um ein regelmäßiges Alternieren antagonistisch wirksamer Mechanismen, die abwechselnd den Rauminhalt des Thorax vergrößern und verkleinern. Denn mag auch beim Menschen in der Ruhe nur die Inspiration unter aktiver Beteiligung von Muskelkräften (s. S. 497 ff.) stattfinden, und die von einzelnen Autoren auch bei ruhiger Atmung angenommene aktive Expiration in der Norm nur eine untergeordnete Rolle spielen, so treten doch unzweifelhaft unter gewissen Bedingungen und namentlich auch unter pathologischen Verhältnissen auch bei den Expirationsbewegungen bestimmte Muskelgruppen in Aktion, deren koordiniertes Zusammenwirken ebenfalls durch nervöse Zentralapparate geregelt werden muß. Es genügt demnach für die Erklärung des Zustandekommens der Atembewegungen nicht die Annahme einer rhythmisch sich wiederholenden Erregung eines einfachen Zentralapparates, es müssen vielmehr mindestens zwei verschiedene Zentren angenommen werden, die abwechselnd in Funktion treten, um die Inspirations- und die Expirationsbewegungen hervorzurufen¹⁰⁾.

Für das Vorhandensein eines besonderen Koordinationszentrums für die aktiven Expirationsbewegungen ist außer Lewandowski¹¹⁾ in neuerer Zeit besonders Niko-
laides¹²⁾ eingetreten.

Es ist dieser Umstand namentlich in Betracht zu ziehen, wenn man an die Erörterungen über die Natur der **normalen Atemreize** herantreten will. Denn es ist klar, daß die einfache Annahme eines im zirkulierenden Blute enthaltenen Reizes nicht ausreicht, um die gegensätzlichen Wirkungen eines solchen Reizes auf zwei ihrem Wesen nach identische Mechanismen zu erklären. Denn in beiden Fällen handelt es sich um die rhythmische Erregung von Nervelementen, die den Ausgangspunkt motorischer Impulse für bestimmte Muskelgebiete bilden, mögen es nun die bei der Inspiration oder die bei der Expiration beteiligten Muskeln sein.

Wenn in neuerer Zeit einzelne Autoren¹³⁾ darauf hingewiesen haben, daß der ganze Begriff des „Atemzentrums“ eigentlich eine künstliche Abstraktion darstellt, und daher die Bemühungen, diesem Begriff einen konkreten Ausdruck durch eine anatomisch-topographische Lokalisation zu geben, notwendigerweise scheitern mußten, so läßt sich einer solchen Auffassung eine gewisse Berechtigung nicht absprechen. Doch kann man von der morphologischen Organisation ganz absehen und den Begriff des Atemzentrums nur als rein physiologisch-funktionellen gelten lassen, ohne daß deshalb die Frage nach den Bedingungen, durch welche die Funktion des Zentrums in der Norm geregelt wird, für die Beurteilung der unter krankhaften Verhältnissen zu beobachtenden Abweichungen an Bedeutung verliert.

Suchen wir aus dem Gewirr von Streitfragen, die gerade dieses Gebiet zu einem der schwierigsten und unübersichtlichsten der gesamten Physiologie gemacht haben, die Tatsachen herauszuschälen, die geeignet sind, uns eine einigermaßen klare Vorstellung von dem Zustandekommen der normalen Atembewegungen zu gewähren, so dürfen wir bei dem augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse zunächst behaupten, daß die rhythmischen Erregungen des nervösen Zentralorganes durch **automatische Impulse** zustande kommen, d. h. daß sie nicht von rhythmisch sich wiederholenden Reizen ausgelöst werden, die ihnen von außen zufließen, sondern daß sie die Folge der Veränderungen sind, die sich im Inneren der nervösen Zentralorgane bei den Stoffwechselvorgängen vollziehen.

Die automatische Tätigkeit dieser Zentren unterliegt gewissen fördernden und hemmenden Einflüssen, durch welche die Frequenz, Intensität und Richtung der von den inneren Impulsen abhängigen Erregungen verändert werden kann, so daß die Leistungen des Atemmechanismus den jeweiligen Bedürfnissen des Organismus angepaßt werden können.

Diese regulierenden Wirkungen erstrecken sich nach zweierlei Richtungen: einmal wird das Maß der respiratorischen Leistungen der Größe des Stoffumsatzes und dem Umfang der im Organismus vorstatten gehenden Oxydation angepaßt, und zweitens wird die Form der Atmungsleistung mit den besonderen Zuständen und der Leistungsfähigkeit der Atmungswerkzeuge in Einklang gebracht.

Die Anpassung an die Größe des Stoffumsatzes erfolgt durch die Produkte dieses Umsatzes, die vom Blute aus auf das Zentralnervensystem einwirken.

Eine zweckmäßige Verteilung der Leistung auf die verschiedenen bei der Atmung mitwirkenden Mechanismen erfolgt durch die Nervenreize, die auf dem Wege sehr verschiedener Nervenbahnen den Zentralorganen zufließen.

Die genauere Erforschung der hier in Betracht kommenden Verhältnisse ist dadurch so außerordentlich erschwert, daß bis in die neueste Zeit hinein die automatisch wirkenden autochthonen Vorgänge, von denen die Erregung

des Atmungsapparates unmittelbar ausgeht, und die nur regulatorisch wirkenden Momente nicht immer ausreichend auseinandergehalten werden.

In bezug auf die Bedeutung der auf die Atemzentren einwirkenden **Nervenreize** haben sich allerdings die Ansichten einigermaßen geklärt.¹⁴⁾ Die von Marshall begründete und später besonders von Volkmann, Vierordt, von Wittich, Schiff vertretene Anschauung, der zufolge die normalen rhythmischen Erregungen des Atemzentrums durch zentripetale, nicht nur in den Lungenvagi, sondern auch in den sensiblen Nerven der Haut und anderer Organe verlaufende, hauptsächlich durch den in der Peripherie einwirkenden Reiz der Kohlensäure ausgelöste Reflexe zustande kommen sollten, ist durch die schon von Johannes Müller aufgestellte, dann besonders durch Rosenthal und später durch Langendorff, Schrader und Knoll verteidigte Lehre von der Automatie der Atemzentren ganz verdrängt worden. Die von Marckwald noch erhobenen Einwände konnten durch Langendorff, Löwy und Franck widerlegt werden, und es gilt jetzt als erwiesen, daß das isolierte, von allen sensiblen Verbindungen losgelöste Atemzentrum noch eine rhythmische Tätigkeit zu entfalten vermag.

Eine Art von vermittelndem Standpunkt nimmt neuerdings Kostin¹⁵⁾ ein, indem er den normalen Atemrhythmus auf die periodische Unterbrechung einer tetanischen Erregung des Atemzentrums durch die hemmenden Wirkungen einer Vaguserregung bei der Lungenausdehnung zurückführen zu können glaubt.

Absolut unanfechtbare Beweise für die Automatie der Atemzentren sind schwer zu erbringen, da es kaum möglich ist, alle alternen Erregungen auszuschließen. Neuerdings suchte Winterstein¹⁶⁾ durch Registrierung der vom durchschnittenen Phrenikus ableitbaren Aktionsströme an künstlich durchströmten neugeborenen Säugetieren darzutun, daß die Atemzentren rein automatisch rhythmische Impulse entsenden. Doch sind auch gegen die Deutung dieser Versuche Einwände erhoben worden (Baglioni¹⁷⁾).

Ein regulierender Einfluß kann auf diese automatische Tätigkeit des Atemzentrums von den verschiedensten Abschnitten des Nervensystems ausgeübt werden.

Die Möglichkeit einer zentrifugal verlaufenden erregenden und hemmenden Einwirkung höher gelegener Hirnteile ist schon aus der Tatsache zu erschließen, daß die Atembewegungen willkürlich beschleunigt und unterbrochen werden können und auch einer willkürlichen Beeinflussung durch psychische Affekte unterliegen.

Die Lage der Rindenfelder, von denen eine Einwirkung auf die Atembewegungen ausgeht, haben Spencer und in neuerer Zeit Mavrakīs und Dostas¹⁸⁾ zu bestimmen gesucht. Die letzteren Autoren bezeichnen namentlich eine Stelle im oberen Teile der vorderen Zentralwindung, deren Reizung bestimmte und reine (d. h. von keiner anderen Bewegung begleitete) Atembewegungen hervorruft.

Über die Bedeutung der Gehirnzentren für das Zustandekommen der normalen Atembewegungen gehen die Ansichten auseinander. Sicher ist, daß die Ausschaltung dieser Zentren erhebliche Störungen der Atmung zur Folge hat, wenn die Vagi durchschnitten sind. Bei intakten Vagi bleibt die Abtrennung der Medulla oblongata von den höheren Hirnteilen nach Marckwald, Löwy und Langendorff¹⁷⁾ ohne Einfluß auf die Atembewegungen. Dagegen nehmen Lewandowski¹⁴⁾, Asher und Lüscher¹⁸⁾ und neuerdings Nikolaides¹⁴⁾ auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß in den Vierhügeln Hemmungszentren für die Respirationsbewegungen vorhanden sind, und zwar nach Nikolaides in den hinteren Vierhügeln Hemmungszentren für die Inspiration, in den vorderen solche für die Expiration.

Jedenfalls scheinen die höheren zerebralen Zentren befähigt zu sein, nötigenfalls für den Ausfall der reflektorischen Regulationsmittel der Atmung vikariierend einzutreten und eine für die Erhaltung des Lebens ausreichende Lungenventilation zu unterhalten. Unter normalen Verhältnissen scheint jedoch eine automatische Erregung der höheren Zentren bei der Regulation der Atembewegungen eine wesentliche Rolle nicht zu spielen, vielmehr erfolgt diese letztere hauptsächlich durch Atemreflexe, wobei wie bei allen koordinierten Bewegungen zentripetale Erregungen sowohl der bewegten wie der bewegenden Teile zur Wirkung gelangen.

Von diesen Atemreflexen sind die durch die Lungenäste des Nervus vagus vermittelten die wichtigsten. Sie tragen am meisten dazu bei, daß bei dem normalen Atemrhythmus (der Eupnoe) eine für die Bedürfnisse des Organismus ausreichende Lungenventilation mit dem geringsten Energieaufwand zustandekommt. Hering und Breuer¹⁹⁾ nahmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß der Vagus sowohl inspirationshemmende bzw. expirationsfördernde, wie die Inspiration fördernde Fasern enthält, die bei der Atmung abwechselnd in Tätigkeit treten. Sie stellten die Theorie von der mechanischen Selbststeuerung der Atmung auf, die besagte, daß jede inspiratorische Dehnung der Lunge durch Reizung der inspirationshemmenden zentripetalen Vagusfasern die Expiration veranlaßt, und jede expiratorische Zusammenziehung der Lunge reflektorisch die Expiration hemmt und eine Inspiration herbeiführt.

Die Anschauungen von Hering und Breuer haben gewisse Modifikationen durch die Untersuchungen von Gad²⁰⁾, Lewandowski²¹⁾, Boruttau⁴⁾ und Schenck⁴⁾ erfahren. Unbestritten bleibt nur die Annahme inspirationshemmender Fasern. Diese dienen dazu, eine übermäßige und unzweckmäßige Überanstrengung der Inspirationsmuskeln zu verhindern. Nach Ausschaltung des Vagus werden die Atemzüge umfangreicher und seltener, ohne daß die Atemgröße — die Menge der in der Zeiteinheit geatmeten Luft — sich wesentlich ändert (Gad, Lindhagen, Luciani). Es wird demnach die gleiche Leistung nur mit größerem Kraftaufwand und daher in einer weniger zweckmäßigen Weise erreicht.

Schenck tritt neuerdings wieder auch für die Annahme expirationshemmender und inspiratorisch wirksamer Vagusfasern ein, die allerdings nicht bei gewöhnlicher Expiration, sondern erst bei kräftiger aktiver Expiration, z. B. bei dyspnoischer Atmung, durch die Lungenverkleinerung erregt werden und die die Expirationsmuskeln vor unzweckmäßiger Anstrengung zu schützen geeignet sein sollen. Auch Schulgin⁷⁹⁾ gelangt zu der Ansicht, daß die Vagi die antagonistischen Funktionen des In- und Expirationszentrums regeln.

Neben den von den sensiblen Nervenenden des Vagus in der Lunge ausgehenden Reflexen spielen für die Regulierung der Atembewegungen wahrscheinlich noch eine sehr erhebliche Rolle die bis jetzt noch wenig beachteten Erregungen der zentripetalen Nerven der Atemmuskeln, Rippenknorpel und Gelenke, die durch die Atembewegungen ausgelöst werden. Daß solche Reflexe möglich sind, dafür sind bereits Beweise vorhanden. Mislawsky²²⁾ erzielte Atemhemmung durch zentripetale Phrenikusreizung. Baglioni²³⁾ konnte nach doppelter Vagotomie bei Kaninchen durch Reizung des Zwerchfells aktive Expirationsbewegungen erzielen. Auch die Beobachtungen von R. Dubois-Reymond und Katzenstein²⁴⁾ über das Verhalten der konkomittierenden Atembewegungen der Stimmritze bei

doppelseitigem Pneumothorax — bei dem nicht mehr der Ausdehnungszustand der Lunge, sondern nur noch die Stellung des Thorax und der Kontraktionszustand der Atemmuskulatur in Betracht kommen können — sprechen in diesem Sinne. Denken wir an die wesentliche Rolle, die der Sensibilität der Muskeln und Gelenke im allgemeinen bei der Koordination der Bewegungen zugeschrieben wird, so ist es nicht unwahrscheinlich, daß auch bei den Atembewegungen den von den Muskeln und Knorpeln ausgehenden Reflexen eine sehr viel größere Bedeutung zugeschrieben werden muß als bisher.

Genauer studiert als diese letzteren sind die von der Schleimhaut der zuführenden Luftwege, auf dem Wege des Trigeminus von der Nasenschleimhaut, des Laryngeus superior und inferior von der Schleimhaut des Larynx und der Trachea, sowie des Glossopharyngeus von der Mund- und Rachenschleimhaut ausgehenden Atemreflexe. Für den normalen Atemmechanismus kommt diesen Reflexen eine wesentliche Bedeutung offenbar nicht zu. Es geht dies daraus hervor, daß das Erhaltensein dieser Reflexbahnen nicht ausreicht, um nach gleichzeitiger Ausschaltung der Vagi und der höheren zerebralen Zentren eine ausreichende Lungenventilation zu unterhalten, und daß andererseits die Ausschaltung dieser Reflexe durch Kokainisierung der Nase (Marckwald) oder beiderseitige intrakranielle Durchschneidung des Trigeminus (Löwy) keinerlei Änderungen der Atembewegungen zur Folge hat. Wohl aber spielen diese Reflexe, die vorwiegend auf die Expirationszentren einwirken und zu expiratorischen Effekten — Atemstillstand in Expiration, expiratorischem Tetanus, Husten und Niesen (Hering und Kratschmer, François Franck²⁵) — führen, eine bedeutsame Rolle bei der Abwehr von Schädlichkeiten, die die Luftwege bedrohen können, und gewinnen damit eine besondere Bedeutung für die Pathologie der Atmung.

Nach Sihle²⁶) bewirkt Trigeminus- wie Vagusreizung eine stärkere Blutfülle der Lunge, die das Lungenvolum vergrößert, aber die Luftkapazität verringert.

Mehr oder weniger können alle zentripetalen Bahnen des Körpers, indem sie direkt oder indirekt auf die Atemzentren einwirken, die Atembewegungen beeinflussen, ohne daß sie bei der normalen Atmungsregulation wesentlich mitzuwirken hätten. Unter besonderen Verhältnissen und namentlich bei pathologischen Vorgängen können aber diese Reflexe eine gewisse Bedeutung erlangen. Hierher gehören namentlich die durch Reizung der Sinnesnerven zustandekommenden Atmungsreflexe, von denen besonders die vom Olfactorius durch die Einwirkung riechender Substanzen ausgelöst hervorzuheben sind. Je nach der Intensität der Wirkung und der angenehmen oder unangenehmen Empfindung, die sie erregen, rufen diese bald inspiratorische, bald expiratorische Wirkungen hervor (Preyer) und erlangen dadurch die Bedeutung eines zweckmäßigen Reflexes.²⁷) Aber auch die Erregung des Optikus und Akustikus vermag eine Beschleunigung und Verstärkung der Inspiration zu bewirken. Die Erregung der sensiblen Hautnerven hat bei leichter Reizung eine Verstärkung der Inspiration, bei schmerzhaften Reizen eine Verstärkung der Expiration zur Folge.

Auch die Reizung sympathischer Nerven ist nicht ohne reflektorischen Einfluß auf die Respiration. Splanchnicusreizung ruft nach Budge und Graham²⁸) expiratorische Wirkungen hervor.

Weniger klar als in bezug auf die nervöse Regulation der Atmung liegen

die Verhältnisse in bezug auf ihre Beeinflussung durch die **chemischen Wirkungen** der in dem zirkulierenden Blute enthaltenen Stoffe.

Während fast alle Physiologen sich heutzutage schon zu der Ansicht bekannt haben, daß die dem Zentralorgane von außen zufließenden Nervenreize nur Regulationsmittel der automatischen Erregungen der Atemzentren, nicht aber die unmittelbare Ursache der rhythmischen Impulse sind, erblickt man vielfach noch in dem „Blutreize“, der durch die „Venosität des Blutes“ auf die Zentralorgane ausgeübt wird, den „normalen Atmungsreiz“, das unmittelbar auslösende Moment für das Zustandekommen der Atembewegungen. Doch wird bereits von verschiedenen Seiten (Luciani, Winterstein, Verworn, Magnus) hervorgehoben, daß die Verhältnisse in bezug auf die Blutbeschaffenheit nicht wesentlich anders liegen als in bezug auf die Atemreflexe. Der Umstand, daß jede Steigerung der Venosität des Blutes zu einer dyspnoischen Verstärkung und Vertiefung der Atembewegungen führt, beweist ebensowenig, daß diese Venosität des Blutes den Normalreiz für die rhythmische Erregung des Atemzentrums darstellt, wie die Wirksamkeit von zentripetalen Nervenreizen den reflektorischen Ursprung des Atmungsrythmus beweist. Die Annahme, daß die Beschaffenheit des Blutes auf die „Erregbarkeit“ des Atemzentrums, d. h. die Intensität der Reizbildung im Zentralorgan und dessen Anspruchsfähigkeit für Reize von Einfluß ist, genügt vollkommen für die Erklärung ihrer Einwirkung auf den Atemmechanismus.

Man hat den wichtigsten Beweis dafür, daß in der Änderung des Gasgehalts im Blute der normale Atemreiz zu suchen ist, in den Beobachtungen über die Apnoe²⁹⁾ erblicken wollen, wie sie von Rosenthal im Jahre 1862 inaugurirt wurden, in dem Aussetzen der Atmung nach stärkerer Arterialisierung des Blutes durch verstärkte künstliche Ventilation mit dem Blasebalg, bzw. in der Verlängerung der Zeit, in der man den Atem willkürlich anhalten kann, durch vorausgeschickte vertiefte Atmung. Doch wurde eine ganze Anzahl von Tatsachen bekannt, die mit der Annahme nicht vereinbar sind, daß der Gasgehalt des Blutes das Entscheidende bei dem Zustandekommen der Apnoe ist. So zeigte Brown-Séquard, daß die Apnoe ausbleibt, wenn die forcierte Atmung nach Durchschneidung der Vagi ausgeführt wird, und diese Beobachtungen wurden von Gad bestätigt. Thiry und später auch Neander vermochten die Apnoe auch durch Einblasen von Wasserstoff zu erzeugen. Frédéricq, Gad und Knoll erzielten eine Apnoe auch durch wiederholte Einblasung ein und derselben Luftmenge, die dabei immer ärmer an Sauerstoff und reicher an Kohlensäure wurde. Knoll wie Gad fanden, daß die Apnoe noch bestehen kann, während das Blut bereits eine stark venöse Beschaffenheit angenommen hat, und Verworn machte neuerdings sogar die Beobachtung, daß Kaninchen in der Apnoe an Erstickung zugrunde gehen können. So mußte man schließlich nach einer anderen Erklärung der Apnoe suchen. Eine solche erblicken die meisten Autoren in der reflektorischen Hemmung der Atmung durch die mechanische Reizung des Lungen-vagus bei den forcierten Dehnungen der Lunge.

Allerdings bietet diese Erklärung für manche Fälle von Apnoe gewisse Schwierigkeiten, und man hat daher nach dem Vorschlage von Miescher eine echte Apnoe (Apnoea vera) von einer falschen Apnoe (Apnoea spuria) zu unterscheiden gesucht. Bei der echten Apnoe sei das Atmungsbedürfnis durch stärkere Arterialisierung des Blutes und Ausschaltung

der normalen Atemreize herabgesetzt, die falsche Apnoe beruhe auf einer reflektorischen Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums.

Als das beste Beispiel der echten Apnoe gilt die fötale Apnoe, und das Auftreten des ersten Atemzuges nach der Unterbrechung des Plazentarkreislaufes pflegt man als ein Hauptargument für die Bedeutung der Blutvenosität als Atemreiz anzuführen. Den sichersten experimentellen Beweis für das Vorkommen einer „wahren Apnoe“ erblickt man in dem Versuche von Frédéricq³⁰⁾ mit dem „gekreuzten Kreislauf“, bei dem das Blut eines Hundes, dessen Lunge forciert ventiliert wird, durch den Kopf eines zweiten Hundes geleitet wird, und dieser nun apnoisch wird, obgleich seine eigene Lunge nicht mechanisch gereizt ist.

Die Hemmung der Atmung durch eine stärkere Arterialisierung des Blutes beweist indessen noch keineswegs, daß es der Ausfall des normalen Atemreizes ist, auf welchen der Atemstillstand zurückzuführen ist. Vielmehr kann man diesen sehr wohl auch durch eine unter dem Einflusse der veränderten Blutbeschaffenheit veränderte Erregbarkeit der Atemzentren erklären. Und in der Tat hat man solche Erklärungen sowohl für die fötale Apnoe wie für die Apnoe bei gekreuztem Kopfkreislauf zu geben versucht (Luciani, Winterstein⁹⁾, Foà⁸³⁾).

Bemerkenswert in bezug auf die Lehre von der fötalen Apnoe ist übrigens die von Ferroni³¹⁾ und neuerdings auch von Reifferscheid⁸⁵⁾ bestätigte Beobachtung Ahlfelds³²⁾, daß bereits intrauterin in den letzten Monaten der Gravidität rhythmische Atembewegungen beim Fötus erfolgen sollen.

Jedenfalls läßt sich das rhythmische Alternieren der Atembewegungen nicht aus den Wirkungen des Blutreizes allein erklären. Nachdem die Annahme von Bernstein³³⁾, der das Zustandekommen des Atemrhythmus darauf zurückführen wollte, daß der Sauerstoffmangel inspiratorische, der Kohlen säureüberschuß expiratorische Bewegungen verursacht, durch Gad³⁴⁾ widerlegt war, hat man zwar auch in neuerer Zeit noch dem Gedanken Raum gegeben, daß eine Art von „chemischer Selbststeuerung der Atmung“ stattfinden könnte. So hält z. B. Boruttau⁴⁾ folgendes für möglich: das durch den lokalen Sauerstoffmangel erregte Atemzentrum innerviert eine Inspirationsbewegung, diese führt zu ausgiebiger Ventilation des Blutes und damit zur Beseitigung des Sauerstoffmangels; nun hört die Innervation der Inspirationsmuskulatur auf, damit aber wird das Blut wieder sauerstoffärmer, der Reiz kann somit wieder eintreten usw. Gegen eine derartige Möglichkeit spricht aber zunächst schon, wie der genannte Autor selbst hervorhebt, die Tatsache, daß rhythmische Bewegungen noch am blutleeren abgeschnittenen Kopf erfolgen können. Vor allem aber ist auch zu erwägen, daß die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (dessen Umlaufzeit beim Menschen nach Löwy und von Schrötter¹⁾ durchschnittlich auf 72 Sekunden, nach Plesch³⁵⁾ auf 55 Sekunden zu schätzen ist) nicht so groß ist, daß in der Zeit vom Beginn bis zum Aufhören einer Inspirationsbewegung das infolge dieser Inspirationsbewegung in der Lunge besser arterialisierte Blut schon bis zum Zentralnervensystem gelangt sein und hier seine Wirkungen bereits ausgeübt haben könnte. Dazu kommt noch, daß die Zusammensetzung der Lungenluft durch den einzelnen Atemzug nur wenig verändert wird, denn die Menge der durch einen einzelnen Atemzug zugeführten Luft ist im Verhältnis zu der Menge der in der Lunge zurückbleibenden Luft nur gering (s. S. 485). Es läßt sich berechnen, daß die Alveolarluft unmittelbar nach der Inspiration nur

$\frac{1}{2} \text{ } ^0_0$ mehr Sauerstoff und weniger Kohlensäure enthält als unmittelbar vorher (Bohr³⁶). Der einzelne Atemzug kann daher auch nicht von wesentlichem Einfluß auf die Sauerstoffversorgung der nervösen Zentralorgane sein, wodurch die Möglichkeit einer „Steuerung“ der Atmung durch den Gasgehalt des Blutes vollkommen ausgeschlossen erscheint.

Als die unmittelbare Ursache der automatisch rhythmischen Erregungen der Atemzentren müssen wir demnach an Stelle des „Blutreizes“ den durch die Lebensvorgänge der zentralen Nervenzellen selbst autochthon entstehenden „Ernährungsreiz“ setzen. Über das Wesen dieses Reizes sind wir allerdings vorläufig noch nicht in der Lage uns ganz bestimmte Vorstellungen zu machen. Zwar haben viele Autoren sich unter der Herrschaft der Lehre von der Bedeutung der Blutgase als Atemreiz von der Vorstellung nicht befreien können, daß auch in der Nervenzelle selbst im wesentlichen die Erregungen durch den lokalen Gaswechsel ausgelöst werden, und demnach in dem Sauerstoffbedürfnis und der Kohlensäureproduktion der Nervenzelle den Ausgang der rhythmischen Impulse erblickt. Jedoch liegen zwingende Gründe hierfür nicht vor, während es andererseits keinem Zweifel unterliegt, daß auch unabhängig von dem Gasgehalt Erregungen der Atemzentren durch chemische Reize erfolgen können (s. unten S. 467).

Es könnten daher auch chemische Vorgänge ganz anderer Art oder auch die den chemischen Prozeß begleitenden physikalischen Vorgänge sein, welche die automatischen Erregungen des Atemzentrums auslösen. Mit welchen Schwierigkeiten hier die Forschung zu kämpfen hat, zeigen am besten die zahlreichen Arbeiten, die sich in neuerer Zeit mit der Theorie der Zentrenfunktion beschäftigen, wie die Untersuchungen von Verworn, Bethe u. a.¹³).

Wie schließlich in den Zentren die durch kontinuierliche Stoffwechselvorgänge entstehenden Reize eine Auslösung von rhythmischen Erregungen herbeiführen, darüber können nur die gleichen Vermutungen geäußert werden wie für alle in der organischen Welt sich rhythmisch vollziehenden Bewegungsvorgänge (s. Bethe¹³), Zwaardemaker³⁷), Baglioni⁷⁵)). Jedenfalls aber sind es autochthone Reize, von denen die rhythmisch alternierende Innervation der Inspirations- und Expirationszentren ausgeht, und die selbst am blutleeren abgeschnittenen Kopfe noch die rhythmischen Bewegungen der Kopfatmung — Mundöffnungen, Bewegungen der Nase und des Kehlkopfes — fort dauern lassen.

Ist nun aber auch der Blutreiz nicht die letzte Ursache der rhythmischen Impulse, die vom Atemzentrum ausgehen, so zeigt sich doch die Beschaffenheit des Blutes als ein Regulationsmittel der Atembewegungen von außerordentlicher Feinheit, welches unter normalen Verhältnissen mit größter Vollkommenheit die Anpassung der Lungenventilation an die Bedürfnisse des Stoffwechsels gewährleistet.

Welche Eigenschaften des Blutes es sind, von denen die Wirkung auf die Atemregulation ausgeht, darüber wird bis in die neueste Zeit hinein noch lebhaft gestritten. Sicher sind es Veränderungen des Blutes, die es im Stoffwechsel erleidet, und die von der Intensität der Stoffwechselvorgänge abhängig sind. Da nun durch die in den Geweben ablaufenden Stoffwechselprozesse das arterielle Blut in venöses umgewandelt wird, und die Lungenventilation den Zweck hat, die Rückverwandlung des venösen Blutes in arterielles zu ermöglichen, so lag es nahe, in erster Reihe an diejenigen Eigenschaften des Blutes zu denken, durch welche sich das venöse Blut vom arteriellen unterscheidet,

also zunächst an die Änderungen des Gasgehaltes. Ob es nun aber die Abnahme des Sauerstoffgehaltes oder die Überladung mit Kohlensäure ist, durch welche die Leistungen des Atemmechanismus geregelt werden, darüber ist noch immer keine Einigung erzielt, trotz der außerordentlich großen Zahl von Untersuchungen, die sich mit dieser Frage beschäftigen.

Nachdem Rosenthal³⁸⁾ zuerst gezeigt hatte, daß schon die Abnahme der Sauerstoffzufuhr allein eine Verstärkung der Atembewegungen bewirkt, gelangten Dohmen und Pflüger³⁹⁾ auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Ansicht, daß der Sauerstoffmangel die wesentlichste Ursache der Atembewegungen und der Dyspnoe bilde. Doch fanden die zuletzt genannten Autoren, daß auch bei normalem und selbst gesteigertem Sauerstoffgehalt des Blutes durch einen Kohlensäureüberschuß die Atembewegungen verstärkt werden können. Seitdem haben wohl die meisten Autoren angenommen, daß sowohl Sauerstoffmangel wie Kohlensäureüberschuß an der Erregung des Atemzentrums beteiligt sind, doch ist die Bedeutung dieser beiden Faktoren sehr verschieden bewertet worden. Hermann⁴⁰⁾ betrachtete die Kohlensäure als den eigentlichen Atemreiz und schrieb dem Sauerstoffgehalt des Blutes nur eine Einwirkung auf die Erregbarkeit der Atemzentren zu. Diese Annahme wurde von Miescher⁴¹⁾ noch weiter entwickelt, dessen Anschauungen sich von neueren Autoren Kroppeit⁴²⁾ und Plavec⁴³⁾ nähern. Zuntz und Löwy⁴⁴⁾, auch Leimdörfer gelangten zu der Ansicht, daß unter normalen Verhältnissen ausschließlich die Kohlensäure als Atemreiz in Betracht kommt, während der Sauerstoffmangel nur unter besonderen Verhältnissen, wo eine sehr beträchtliche Verminderung der Sauerstoffzufuhr stattgefunden hat, als Reizerzeuger hinzukommen kann. Ähnliche Anschauungen vertraten Rulot und Cuvelier²⁹⁾ sowie Frédericq³⁷⁾, der auch die Apnoe (s. oben S. 464) nicht auf eine Vermehrung des Sauerstoffgehalts, sondern auf eine Verminderung des Kohlensäuregehalts zurückzuführen suchte.

Besonders bemerkenswert in dieser Beziehung sind auch die Beobachtungen von Weil²⁹⁾, die ergeben haben, daß die Dauer einer durch Überventilation erzeugten Apnoe dadurch herabgesetzt werden kann, daß der Ventilationsluft Kohlensäure beigemischt wird, und daß die Apnoe um so kürzer dauert, je mehr Kohlensäure der Atmungsluft zugeführt wird. Bei einer bestimmten Höhe des Kohlensäuregehalts, nämlich dann, wenn die Kohlensäurespannung in der Atmungsluft die Höhe der Kohlensäurespannung im venösen Blute erreicht, ließ sich auch bei stärkster und längster Ventilation eine Apnoe nicht mehr erzeugen, offenbar, weil bei dieser Höhe des Kohlensäuregehalts in der Ventilationsluft eine Kohlensäureabgabe überhaupt nicht mehr erfolgen kann.

Für die ausschließliche Bedeutung der Kohlensäure als Atmungsreiz ist in neuerer Zeit besonders Mosso^{7, 45)} eingetreten, der in dem mangelnden Kohlensäuregehalt, der „Akapnie“ (von *καπνός*, der Rauch), nicht nur die Ursache der Apnoe erblickt, sondern auch die Gefahren hochgradiger Luftverdünnung nur durch die Verringerung des Kohlensäuregehalts im Blute erklären will.

Im Gegensatz dazu vertrat Benedicenti⁴⁶⁾ die Anschauung, daß nicht die Kohlensäure des Blutes, sondern nur der Sauerstoffmangel als Atemreiz angesehen werden kann, während die Kohlensäure durch ihre narkotisierenden Wirkungen eher eine Hemmung der Atmung bewirkt. Auch Verworn und Winterstein⁴⁷⁾ schrieben der Kohlensäure nur eine lähmende Wirkung auf die Nervenzentren zu und glaubten sie weder als Atemreiz noch als Urheberin einer dyspnoischen Erregung anerkennen zu dürfen. Höchstens könnte die Kohlensäure durch Reizung der peripheren Organe reflektorisch auf das Atemzentrum wirken, eine Anschauung, zu der sich auch Benedicenti und Treves⁴⁸⁾ bekannten. Marès¹³⁾ kam bei einer Vergleichung der Erstickungserscheinungen bei Sauerstoffmangel und bei Atmung kohlen säurereicher Gasgemische zu dem Schlusse, daß nur der Sauerstoffmangel die Reizerscheinungen hervorzurufen imstande sei, die bei Erstickung und Verblutung beobachtet werden, daß aber die Kohlensäureatmung nur eine allmählich ohne Reizerscheinungen auftretende Hemmung nicht nur der Atmung, sondern auch der Herztätigkeit und verschiedener anderer Funktionen im Organismus bewirkt. Auch Bethe⁴⁹⁾ betrachtet mit Langendorff⁵⁾ die Erhöhung der Erregbarkeit der nervösen Zentralorgane bei Erstickung

und Verblutung im Gegensatz zu Freusberg und Luchsinger⁵¹⁾ als eine Folge des verminderten Sauerstoffgehalts. Winterstein⁵²⁾ hat allerdings später die Möglichkeit zugegeben, daß bei Warmblütern auch die Kohlensäure durch zentrale Erregung Dyspnoe bewirken kann, und auch Boruttau⁴⁾ nimmt an, daß der Kohlensäure, wie allen Narkotica eine initiale erregende Wirkung zukommt. Neuere Untersuchungen, die sich hauptsächlich mit den Bedingungen für das Zustandekommen einer Apnoe beschäftigen (Ham und Hill⁵²⁾, Gréhant⁵³⁾, Hougardy⁸⁾, Haldane⁷⁶⁾, Scott⁸²⁾, Haldane und Poulton⁷⁴⁾, Vernon⁸⁴⁾, Henderson⁸⁶⁾, Lindhard⁸⁷⁾, Winterstein⁷⁷⁾) führten immer bestimmter zu der Schlußfolgerung, daß der adäquate Reiz für das Atemzentrum in der Kohlensäurespannung des Blutes zu suchen sei, und daß der Sauerstoffmangel nur insofern einen Einfluß auf die Erregung der Atemzentren gewinne, als er geeignet sei, durch Anhäufung von unvollkommen oxydierten sauren Stoffwechselprodukten eine Erhöhung der Kohlensäurespannung zu bewirken.

Zieht man in Erwägung, daß die Wirkung des Sauerstoffmangels, wie es seit den Ausführungen Pflügers wohl mit Recht allgemein angenommen wird, nur auf eine Anhäufung von Stoffwechselprodukten zurückgeführt werden kann, die zu ihrer weiteren Zersetzung im Organismus des Sauerstoffs bedürfen, so spitzt sich die ganze Streitfrage über die normalen Atemreize dahin zu, ob von den bei den Oxydationsvorgängen im Organismus entstehenden Substanzen nur das Endprodukt, die Kohlensäure, die Erregbarkeit des Atemzentrums beeinflußt, oder ob auch unvollkommen oxydierte Zwischenprodukte solche „hormonartige“ Wirkungen auf das Atemzentrum auszuüben vermögen, oder ob gar diesen letzteren ausschließlich die Fähigkeit zukommt, wie bei ihrer Bildung in der Nervenzelle selbst die autochthonen Impulse, so bei ihrer Entstehung in anderen Organen vom Blute aus die regulatorischen Erregungen des Atemmechanismus zu vermitteln.

Daß die Kohlensäure bei bestimmten nicht zu hohen Konzentrationsgraden erregende Wirkungen auf das Atemzentrum auszuüben vermag, kann gegenwärtig nicht mehr bestritten werden. Unzweifelhaft aber gibt es Produkte des intermediären Stoffwechsels, die in noch höherem Maße solche Wirkungen auszuüben imstande sind. Dahin gehören vor allem die Substanzen, die nach den Untersuchungen von Geppert und Zuntz⁵⁴⁾ bei der Muskelarbeit im Organismus entstehen und eine solche Steigerung der Atembewegungen zu bewirken vermögen, daß trotz der erhöhten Kohlensäureproduktion eine über das Bedürfnis hinausgehende Lungenventilation erfolgt, so daß diese sogar zu einer Verringerung des Kohlensäuregehaltes im Blute unter die Norm führen kann.

Daß es sich hier in der Tat um Wirkungen von Substanzen handelt, die im zirkulierenden Blute enthalten sind, hat in Bestätigung der Untersuchungen von Geppert und Zuntz noch Mosso⁵⁵⁾ in besonderen Versuchen gezeigt. Und daß diese Substanzen direkt auf das Atemzentrum und nicht etwa reflektorisch von den peripheren Organen oder der Lunge aus wirken, wie es Speck, sowie Filehne und Kionka⁵⁶⁾ angenommen haben, geht aus Versuchen von Schenck⁵⁷⁾ hervor. Löwy⁵⁹⁾ hat durch besondere Versuche nachzuweisen vermocht, daß bei jenen Produkten der Muskelarbeit nicht solche Stoffe in Betracht kamen, die den Organismus mit dem Harn verlassen, sondern oxydable im Organismus zerstörbare Substanzen. Und Lehmann⁵⁸⁾ konnte in Übereinstimmung mit der Annahme von Zuntz und Geppert zeigen, daß es sich hierbei um eine Wirkung von Säuren handelte, bzw. um die Folgen einer Alkaleszenzverminderung des Blutes.

Auch bei Atmung in verdünnter Luft und beim Aufenthalt im Hochgebirge kann die verstärkte Atmung nicht durch den Kohlensäurereiz erklärt werden, da die Kohlensäurespannung dabei verringert ist (Geppert und Zuntz⁵⁴⁾, Zuntz und Löwy⁷⁵⁾, Haldane⁷⁶⁾). Auch hier kommt eine

Säuerung des Blutes durch unvollkommen oxydierte Stoffwechselprodukte in Frage. So fand Galeotti auf dem Monte Rosa eine Abnahme der Blutalkaleszenz um 40 % und eine Zunahme des respiratorischen Quotienten sowie des Quotienten C zu N im Harn, was beides auf eine unvollkommene Oxydation organischer Substanzen hindeutet.

Bei experimentell erzeugtem hochgradigen Sauerstoffmangel können sich, wie die Untersuchungen von Hoppe-Seiler, Araki u. a. ergeben haben, im Organismus unvollkommen oxydierte Substanzen anhäufen, die den Charakter von Säuren tragen und zum Teil wahrscheinlich mit den Substanzen identisch sind, die sich bei angestrenzter Muskelarbeit im Blute ansammeln.

Wie weit es sich bei diesen Substanzen um besondere von ihrer speziellen Zusammensetzung abhängige Wirkungen handelt, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Vielleicht genügen aber auch hier schon die allgemeinen Säurewirkungen dieser Substanzen, um die dyspnoische Erregung des Atemzentrums zu erklären. Damit würde es auch sehr gut im Einklang stehen, daß bei der experimentellen Säurevergiftung, wie auch bei der diabetischen Azidose, eine Vertiefung und Beschleunigung der Atmung sich einstellt, die nicht auf die Bedürfnisse des respiratorischen Gasaustausches zurückgeführt werden kann.

Wie weit nun unter normalen Verhältnissen schon bei ruhiger Atmung die Kohlensäure oder unvollkommen oxydierte saure Stoffwechselprodukte eine erregende Wirkung auf das Atemzentrum ausüben, läßt sich vorläufig mit Sicherheit nicht entscheiden. Zuntz⁶⁹⁾ hat unter Zugrundelegung einer — aus Versuchen von Speck und Löwy auf rechnerischem Wege ermittelten — Proportionalität zwischen der Kohlensäurespannung im Blute und der Atmungsgröße darzutun gesucht, daß „wir nicht berechtigt sind, andere Reize als neben der Kohlensäure wirksam bei der normalen Atmung des ruhenden Menschen anzunehmen“. Anders sei es bei der Muskel-tätigkeit, wo die sauren Produkte des Muskelstoffwechsels als „neue Reize“ für das Atemzentrum auftreten. Indessen dürften die rechnerischen Schlußfolgerungen von Zuntz nicht frei von Bedenken sein. Auch unterliegt es gar keinem Zweifel, daß auch von dem „ruhenden“ Menschen fortwährend Muskelarbeit geleistet wird bei der Herztätigkeit und bei der Atmung, sowie bei der Erhaltung des normalen Tonus in allen Muskeln des Körpers. Es liegt kein Grund vor, anzunehmen, daß bei dieser Muskel-tätigkeit nicht auch die gleichen Produkte in den Kreislauf gelangen, so daß es sich bei der Ruhe und Arbeit nur um quantitative Unterschiede handeln kann.

Man könnte sich nun leicht vorstellen, daß die Wirksamkeit der in den Nervenzellen der Atemzentren fortwährend entstehenden Stoffwechselprodukte, von denen die autochthonen Erregungen dieser Zentren ausgehen, und die den Charakter von Säuren tragen, durch eine stärkere Azidität des Blutes gesteigert und durch eine geringere gehemmt würde. Ob nun die Steigerung der Azidität durch eine Zunahme der Kohlensäure im Blute bedingt, oder ob sie durch eine Anhäufung von sauren Produkten des intermediären Stoffumsatzes hervorgerufen wird, in jedem Falle könnte in ihr die Regulationsvorrichtung gegeben sein, durch welche es erreicht wird, daß, wie bei gesteigerter Muskel-tätigkeit, so auch bei krankhaft erhöhtem Stoffumsatz oder bei ungenügender Arterialisierung des Blutes eine stärkere Lungen-ventilation und damit eine Verbesserung der Sauerstoffzufuhr und eine Beschleunigung der Kohlensäureausscheidung zustande kommt.

Mit einer solchen Auffassung stehen auch die neuesten Anschauungen von Winterstein⁷⁷⁾ im Einklange, der auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse gelangt, daß die chemische Regulation der Atmung durch die Konzentration der Wasserstoffionen des Blutes erfolgt, mit der die Erregbarkeit der Atemzentren innerhalb gewisser Grenzen parallel geht. Auch die erregende Wirkung der Kohlensäure beruhe auf ihrem Charakter als Säure. Damit stimmen auch die Beobachtungen von Signorelli⁸⁸⁾ und Quagliariello⁸⁹⁾ über den Einfluß von intravenösen Säureinjektionen auf die Atmung überein, ebenso wie die älteren Versuche von Hougardy⁹⁰⁾ und Mosso⁷⁾ über die Erzeugung von Apnoe durch intravenöse Injektion von Alkalien. Laqueur und Verzár⁹¹⁾ deuten allerdings ihre analogen Versuchsergebnisse dahin, daß nicht in dem H-ion, sondern in dem Freiwerden des HCO- bzw. des Azet-ions der erregende Faktor bei Kohlensäure und Essigsäurewirkung zu erblicken sei.

Bei alledem dürfen wir uns nicht verhehlen, daß wir eine genauere Kenntnis der bei der Atmungsregulation beteiligten Produkte noch durchaus nicht besitzen, und daß auch die Annahme, daß die bei der Muskeltätigkeit entstehenden sauren Substanzen direkt auf das Nervensystem wirken, vorläufig nur eine Hypothese ist. Es wäre auch denkbar, daß jene Wirkungen erst indirekt durch Vermittlung der mannigfachen Produkte innerer Sekretionen zustande kommen, wie wir sie in neuerer Zeit als wichtige Regulatoren der Lebensvorgänge kennen gelernt haben, daß also vielleicht auf ähnlichem Wege wie die Bereitstellung des Brennmaterials — Mobilisierung der Kohlehydrate durch die Wirkung innerer Drüsensekrete — auch die Herbeischaffung des für die Verbrennungen erforderlichen Sauerstoffs im Organismus geregelt wird. Vermutungen sind auch in dieser Richtung schon geäußert worden. So haben Cybulski und Szymonowicz⁶⁴⁾ und später Durdufi⁶²⁾ es für wahrscheinlich erklärt, daß die Wirkungen der Asphyxie auf das Epinephrin (Adrenalin) zurückzuführen seien, welches sich infolge von Sauerstoffmangel im Blute anhäuft. Einstweilen handelt es sich auch hierbei nur um unbewiesene Hypothesen, gegen welche manche Einwände erhoben werden können (Lewandowski⁶³⁾).

Wechselbeziehungen zwischen den bei der Muskeltätigkeit entstehenden, auf das Nervensystem wirkenden Substanzen und der Nebennierenfunktion hat auch Abelous⁹⁴⁾ angenommen, der die physiologische Funktion der Nebennieren darin erblickt, die giftigen Produkte des Stoffwechsels zu zerstören. Vassale hat eine ähnliche Aufgabe der Schilddrüse zuzuschreiben versucht.

Jedenfalls aber dürfen wir annehmen, daß die genauere Anpassung der respiratorischen Leistungen der Lunge an die Bedürfnisse des Organismus und die Intensität der mit Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung verlaufenden Stoffwechselvorgänge in letzter Linie durch ähnliche chemische Korrelationen vermittelt wird wie diejenigen, durch welche alle einzelnen Phasen der Stoffmetamorphosen miteinander in Einklang gebracht werden, um einen normalen Ablauf der Lebensvorgänge und der Leistungen der einzelnen Organe zu ermöglichen. Es ist vielleicht müßig, hier nach bestimmten als „Hormone“ wirksamen Substanzen zu suchen, weil es sich möglicherweise auch nicht um die Wirkungen einzelner Stoffe handelt, sondern um das Resultat des Zusammenwirkens mannigfacher, in ihrer Kompliziertheit und Subtilität kaum faßbarer Einflüsse (vgl. Krehl⁶⁴⁾). Vielleicht sind es auch nicht sowohl die spezifischen Wirkungen bestimmter wohlcharakterisierter chemischer Verbindungen, die hier zur Geltung kommen, wie die den Stoffumsatz begleitenden physikalisch-chemischen Vorgänge, die Änderungen des osmotischen Druckes und der elektrischen Spannung.

D'Errico⁹²⁾ fand bei Erhöhung des osmotischen Druckes im Blute eine Zunahme der Atemtiefe; Verminderung der molekularen Konzentration machte die Atmung oberflächlicher. Änderungen der elektrischen Spannung sind selbstverständlich mit den Änderungen der Azidität verbunden.

Von **physikalischen Einflüssen** auf die Innervation der Atembewegungen ist namentlich die Wirkung der **Wärme** besonders zu erwähnen,

die die respiratorischen Leistungen zu erhöhen vermag. Zum Teil liegt die Bedeutung der durch die Temperaturerhöhung bewirkten stärkeren Lungenventilation darin, daß diese zu einer vermehrten Wasserverdunstung und damit zu einer verstärkten Wärmeabgabe führt.*) Doch ist die vermehrte Wärmeabgabe bei der thermischen Dyspnoe nicht sehr erheblich. Nach den Untersuchungen von Rubner⁶⁶⁾ beträgt die Wasserabgabe durch die Respiration in der Ruhe 408 g, bei tiefem Atmen 456 g. Die Differenz von 48 g würde bei der latenten Wärme des Wasserdampfes von 0,537 Kalorien etwa 25 Kalorien betragen.

Rosenthal⁶⁵⁾ bezweifelt, ob die Wärmedyspnoe wärmeregulierend wirkt, da die Wärmeabgabe dabei zu gering ist, er sieht vielmehr den Hauptgrund in vermehrtem Sauerstoffbedarf.

Die gesteigerte Erregung des Atemzentrums kann auf reflektorischem Wege durch den auf die Hautnerven einwirkenden Wärmereiz zustandekommen („polypnée thermique réflexe“ Richet⁶⁷⁾), wie dieses namentlich bei einer Erhöhung der Umgebungstemperatur geschieht (Richet, Gad, Bunzel⁶⁸⁾). Doch spielt wohl auch eine Erhöhung der Erregbarkeit der nervösen Zentralorgane durch die Zufuhr eines höher temperierten Blutes („polypnée thermique centrale“ Richet) eine Rolle, was besonders aus den Untersuchungen von Goldstein⁶⁹⁾ hervorgeht, der eine Atembeschleunigung dadurch erzeugen konnte, daß er die Karotiden eines Tieres mit doppelwandigen Metallhülsen umgab, durch die erwärmtes Wasser zirkulieren konnte.

Die von Sihler⁷⁰⁾ gegen die Deutung der Goldsteinschen Versuche erhobenen Einwände sind durch Mertschinsky⁷¹⁾ und in neuerer Zeit besonders durch die Untersuchungen von Richard Hans Kahn⁷²⁾ widerlegt. Letzterer hat namentlich durch mannigfache Variationen der Versuchsbedingungen zu zeigen vermocht, daß die direkte Wirkung der Wärme auf die Zentralorgane eine bedeutsamere Rolle spielt als die rein reflektorischen Vorgänge. Sehr bemerkenswert ist auch der besondere Atemmodus, der nach Erwärmung des Kopfes allein durch Heizung des Karotidenblutes zustandekommt: es steigt die Atemfrequenz, während die Atemtiefe abnimmt. Doch nimmt die Atemgröße dabei zu, weil die Zunahme der Frequenz stärker ist als die Abnahme der Tiefe. Diese Atemform erscheint besonders zweckmäßig, weil dabei viel größere Luftmengen über die feuchten Luftwege — Trachea und Bronchien — streichen und hier durch Wasserverdunstung zur Abkühlung beitragen können.

Nach Scigliano⁹²⁾ entspricht das Verhältnis zwischen Atemfrequenz und der Temperatur bei der Wärmedyspnoe ziemlich gut der van 't Hoff'schen Regel (der Temperaturkoeffizient der Atemfrequenz schwankt um 2). Daraus sei zu folgern, daß die Vorgänge, die den Atemrhythmus bei der Wärmepolypnoe bedingen, wesentlich in chemischen Reaktionen bestehen.

Nach den Untersuchungen von Nikolaides⁹³⁾ wirkt die Temperaturerhöhung zunächst auf ein in den corpora striata gelegenes Wärmezentrum ein; von diesem gehen dann die Impulse zu dem in der medulla oblongata gelegenen Atemzentrum und rufen die Polypnoe hervor, die der Regulierung der Körpertemperatur dient. Ohne Mitwirkung des Wärmezentrums kommt keine Wärmepolypnoe zustande.

Die febrile Dyspnoe darf allerdings nur zum geringsten Teile auf eine solche Wirkung der erhöhten Bluttemperatur bezogen werden. In der Hauptsache wird sie durch die chemischen Wirkungen der unter dem Einfluß der Krankheitserreger quantitativ und qualitativ veränderten Stoffwechselvorgänge bewirkt.

*) Nach Rosenthal⁶⁵⁾ hat Changeux 1776 zuerst darauf hingewiesen.

Literatur.**A. Die Regulation der Atmung.**

- 1) **A. Löwy**, Arch. f. (Anat. u.) Physiologie. 1904. S. 232.
A. Löwy u. v. Schrötter, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. 1905. I, 197.
Plesch, Congr. f. inn. Med. 1909. Hämodynamische Studien. Berlin 1909.
- 2) **Zuntz**, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1905. S. 418.
- 3) **Gad**, *ibid.* 1893. S. 75.
Marinescu u. Gad, Comptes Rendus. 1892. CXV. Nr. 12.
- 4) **Boruttau, Asher u. Spiro**, Ergebnisse der Physiologie. 1902. I, 2; 1904. III, 2. 98.
Nagels Handbuch der Physiologie. 1905. I, 1.
Schenk, Ergebnisse der Physiologie. 1908. VII.
- 5) **O. Langendorff**, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880, 518; 1881, 78 u. 519; 1883, 89; 1887, 237; 1889, 283; 1891, 486; 1893, 397.
- 6) **Wertheimer**, Journal de l'anat. et de la physiol. 1886. XXVI, 488.
- 7) **Mosso**, Archives italiennes de biologie. 1903—1905. XL, XLI, XLII.
- 8) **Langendorff**, Nagels Handbuch der Physiologie. 1905. IV, 1. 340.
- 9) **Luciani**, Physiologie des Menschen. Deutsch v. Baglioni u. Winterstein. Jena 1905. I, 381.
- 10) **Aduccio** zitiert v. **Luciani**⁹⁾. 1905. I, 349.
- 11) **Lewandowski**, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895. S. 489.
- 12) **Nikolaides**, *ibid.* 1905. S. 465.
- 13) **Marès**, Pflügers Arch. 1902. XCI, 529.
Bethe, Ergebnisse der Physiologie. 1905. V, 250.
- 14) Literatur bei **Langendorff**⁹⁾.
- 15) **Kostin**, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904. Supplem. 51.
- 16) **Mavrakis u. Dontas**, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1905. S. 473.
- 17) **Marckwald**, Zeitschr. f. Biologie. 1887. XXIII, 187; XXVI, 260.
Löwy, Pflügers Arch. XLII, 249.
Langendorff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1888. S. 283.
- 18) **Asher u. Lüscher**, Zeitschr. f. Biol. 1899. XXXVIII, 499.
- 19) **Hering u. Breuer**, Anzeigen der Wiener Akademie. 1868. S. 106.
Breuer, Sitzber. d. Wien. Akad. math.-naturw. Kl. 1868. LVIII, 2, 109.
- 20) **Gad**, Arch. f. Physiol. 1880, 1881, 1885 u. 1886.
- 21) **Lewandowski**, *ibid.* 1896. — Die Funktionen des zentralen Nervensystems. Jena 1897.
- 22) **Mislawsky**, Zentralblatt f. Physiologie 1901. XV, 481.
- 23) **Baglioni**, *ibid.* 1902. XVI, 649.
- 24) **R. Dubois-Reymond u. Katzenstein**, Arch. f. Physiol. 1901. S. 513.
- 25) **Kratschmer**, Wien. akadem. Sitzber. 1870. LXII, 2, 147.
François Franck, Journal de l'anat. et de la physiol. 1889. pag. 538.
- 26) **Sihle**, Arch. f. Physiol. 1906.
- 27) **Magnus**, Ergebnisse der Physiologie. 1902. I 2, 417.
- 28) **Graham**, Pflügers Archiv. 1881. XXV, 379.
- 29) Literatur über Apnoe s. bei **S. Weil**, über Atemregulation. Inaug.-Diss. Straßburg 1905 und bei **Schenk**⁴⁾.
- 30) **Frédéricq**, Arch. de Biologie. 1900—1901.
- 31) **Ferroni**, Annali di ostetricia e ginecologia. 1899. pag. 897.
- 32) **Ahlfeld**, Monatshefte f. Geburtsk. u. Gynäk. 1905. XXI, 143.
- 33) **Bernstein**, Arch. f. Physiol. 1882. S. 313.
- 34) **Gad**, Arch. f. Physiol. 1886. S. 388.
- 35) **Plesch**, Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. 1909. S. 301.
- 36) **Bohr**, Nagels Handb. d. Physiol. 1905. I, 140.
- 37) **Zwaardemaker**, Ergebnisse d. Physiol. 1908. VII, 5.
- 38) **Rosenthal**, Arch. f. Physiol. 1864.
- 39) **Dohmen**, Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium zu Bonn. Berlin 1865. S. 83.
Pflüger, Pflügers Arch. 1865. I, 61.
- 40) **L. Hermann**, Pflügers Arch. III, 8.
- 41) **Miescher-Rüsch**, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1885. S. 335.
- 42) **Kropeit**, Pflügers Arch. LXX.

- 43) Plavec, *ibid.* LXXIX, 195.
- 44) Zuntz u. Löwy, *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1897.
- 45) Mosso, *Der Mensch auf den Hochalpen.* Leipzig 1898.
- 46) Benedicenti, *Arch. f. Physiol.* 1896. S. 408.
- 47) Winterstein, *Arch. f. Physiol.* 1900. Suppl.
- 48) Benedicenti u. Treves, *Arch. ital. de Biologie.* 1900. pag. 372.
- 49) Bethe, *Festschrift für Rosenthal.* 1906. S. 231.
- 50) Winterstein, *Zeitschr. f. allg. Physiol.* 1903. III, 359.
- 51) Luchsinger, *Pflügers Arch.* 1877. XIV, 383.
- 52) Ham u. Hill, *Journal of Physiology.* 1906. XXXIII.
- 53) Gréhant, *Compt rendus.* 1907. CXLV, 104.
- 54) Geppert u. Zuntz, *Pflügers Arch.* 1888. XLII, 189; 1896. LXII, 295.
- 55) Mosso, *Verhdlg. d. internat. med. Kongreß.* Berlin 1890. II 2, 13.
- 56) Filehne u. Kionka, *Pflügers Arch.* 1896. LXII, 201 und 1896. LXIII, 234.
- 57) Schenk, *Würzburger Sitzber.* 1892. S. 146.
- 58) Lehmann, *Pflügers Arch.* 1888. LXII, 284.
- 59) Löwy, *ibid.* S. 281.
- 60) Zuntz, *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1905. Suppl. 416.
- 61) Cybulski u. Szymonowicz, *Pflügers Arch.* 1894. LXIV, 146.
- 62) Durduft, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* XLIII, 115.
Mankowski. *ibid.*
- 63) Lewandowski, *Zeitschr. f. klin. Med.* 1891. XXXVII.
- 64) Krehl, *Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte zu Stuttgart* 1907.
Bayliss u. Starling, *Ergebnisse der Physiol.* 1906. V, 005.
- 65) Rosenthal, *Hermanns Handb. d. Physiol.* 1882. IV, 2.
- 66) Rubner, *Arch. f. Hygiene.* 1898. XXXIII, 151.
- 67) Richet, *Comptes rendus.* 1887. CV, 313. *La chaleur animale.* Paris 1889.
- 68) Bunzel, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1896. XXXVIII, 445.
- 69) Goldstein, *Arbeiten aus dem physiol. Laborat. zu Würzburg* 1872.
- 70) Sihler, *Journ. of Physiology.* 1879—80. II, 191.
- 71) v. Mertschinsky, *Beitrag zur Wärmedyspnoe.* Inaug.-Diss. Würzburg 1881.
- 72) Richard Hans Kahn, *Arch. f. Physiol.* 1904. Suppl. S. 81.
- 73) Morawitz u. Siebeck, *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1909. XCVII, 201.
- 74) Haldane u. Poulton, *Journal of Physiology.* 1908. XXXVII.
- 75) Zuntz, Loewy, Müller u. Caspary, *Höhenklima und Bergwanderungen.* Berlin 1905.
- 76) Haldane, Boycott, Ward u. Poulton, *Journal of Physiology.* 1907. XXXVII.
- 77) Winterstein, *Pflügers Arch.* 1911. CXXXVIII, 159. 167.
- 78) Baglioni, *Ergebnisse d. Physiol.* 1911. XI, 594.
- 79) Schulgin, *Zeitschr. f. allg. Physiol.* 1910. X, 367.
- 80) Hougardy, *Arch. intern. d. Physiol.* 1904. I, 17.
- 81) Haldane u. Priestley, *Journ. of Physiology.* 1905. XXXII, 225.
- 82) Scott, *Journ. of Physiology.* 1908. XXXVII.
- 83) Foà, *Arch. di Fisiol.* 1910. VII, 195; 1911. IX.
- 84) Vernon, *Journal of Physiology.* 1910. XXXVIII.
- 85) Reifferscheid, *Pflügers Arch.* 1911. CXL, 1.
- 86) Henderson, *Americ. Journ. of Physiol.* 1909—1910. XXV, 310.
- 87) Lindhard, *Journal of Physiology.* 1911. XLII, 337.
- 88) Signorelli, *Arch. ital. de Biolog.* 1911. LV, 119.
- 89) Quagliariello, *Arch. di Fisiol.* 1911. XI, 477.
- 90) Scigliano, *Arch. di Fisiol.* 1911. XI.
- 91) Ernst Laqueur u. Verzár, *Pflügers Arch.* 1911. CXLIII, 395.
- 92) d'Errico, *Arch. internat. de Physiol.* 1908. VII, 100.
- 93) Nikolaides, *VIII. internat. Physiologenkongreß.* Wien 1910.
- 94) Abelous, *Arch. de Physiol.* VI, 923.

B. Die Atmungsinsuffizienz.

Wird die Sauerstoffzufuhr zum Blute vollständig abgesperrt, so wird der im Blute enthaltene Sauerstoffüberschuß sehr schnell verbraucht, und es tritt **Sauerstoffmangel** ein. Denn in bezug auf die Größe des Vorrats unterscheidet sich der Sauerstoff sehr wesentlich von den den Geweben zu Verfügung stehenden oxydablen Substanzen. Hört die Zufuhr dieser letzteren vom Magen-Darmkanal auf, so kann der Organismus noch geraume Zeit, Tage und Wochen an seinen eigenen Bestandteilen zehren. Bleibt aber die Zufuhr des Sauerstoffs in der Lunge aus, so ist, wenigstens beim Warmblüter, eine Erhaltung des Lebens nur für wenige Minuten möglich. Denn die im Gesamtblute enthaltene Sauerstoffmenge ist, bei dem Gehalt des arteriellen Blutes von 18,3 Volumprozent Sauerstoff, nur auf etwa 4 g zu schätzen, während die tägliche Sauerstoffaufnahme durchschnittlich 744 g, die ausgeschiedene Kohlensäuremenge 900 g beträgt.

Ob außer dem im Blut enthaltenen an das Hämoglobin gebundenen Sauerstoff noch andere leicht greifbare Sauerstoffvorräte dem Organismus zur Verfügung stehen, ist nicht sicher erwiesen. Kraus und Chvostek¹⁾ haben allerdings bereits im Jahre 1891 eine Sauerstoffspeicherung im Protoplasma auf Grund ihrer Versuche mit Atmung sauerstoffreicher Gasgemische für wahrscheinlich erklärt. Hauptsächlich aber ist Rosenthal²⁾ dafür eingetreten, daß dem Protoplasma die Fähigkeit zukommt, bei der Atmung von sauerstoffreicheren Luftgemischen über das momentane Bedürfnis hinaus einen gewissen Vorrat von „intrazellularem Sauerstoff“ aufzuspeichern. Doch sind seine Angaben durch Falloise³⁾, Durig⁴⁾, sowie auch Schaternikoff⁵⁾ bekämpft worden. Diese Autoren gelangen zu der Ansicht, daß nur eine vorübergehende stärkere physikalische Absorption des Sauerstoffs durch das Blut bei stärkerem Partiardruck dieses Gases zustandekommt.

Allerdings können auch ohne Sauerstoffzufuhr noch gewisse Oxydationen im Organismus vonstatten gehen. Es vollzieht sich, wie zunächst Untersuchungen am Kaltblüter (Pflüger) ergeben haben, nach dem Aufhören der Sauerstoffversorgung noch eine Kohlensäurebildung, wie man annimmt, auf Kosten des sogenannten „intramolekularen“ Sauerstoffs, d. h. des Sauerstoffs, den die leichter oxydablen Substanzen anderen Atomgruppen zu entziehen vermögen. Eine solche „anaerobiotische“ Kohlensäurebildung findet, wie Untersuchungen von Friedländer und Herter⁶⁾, sowie von Zuntz und Goldstein⁷⁾ gezeigt haben, bei ungenügender Sauerstoffzufuhr bis zu einem gewissen Grade auch beim Warmblüter noch statt, so daß die Kohlensäureausscheidung eine Zeitlang größer sein kann, als der aufgenommenen Sauerstoffmenge entspricht. Doch setzt dieses bereits einen abnormen Ablauf von Stoffwechselvorgängen und einen Zerfall von Körperbestandteilen voraus, dem der Organismus auf die Dauer nicht gewachsen ist, und der nur unter der Voraussetzung ertragen werden kann, daß zu gewissen Zeiten auch wieder ein Überschuß von Sauerstoff zugeführt wird, der die Regeneration der geschädigten Zellen ermöglicht.

Ernst Lesser⁸⁾ hat neuerdings gefunden, daß die anoxybiotischen zu Kohlensäurebildung führenden Prozesse eine geringere Wärmetönung haben als die oxybiotischen.

Eine wesentliche Verlängerung des Lebens nach Erschöpfung des Sauerstoffvorrats wird durch den anaerobiotischen Stoffumsatz bei Warmblütern jedenfalls nicht ermöglicht. Der Tod tritt bei diesen nach Absperrung der Sauerstoffzufuhr schon ein, noch bevor der letzte Rest des Sauerstoffs im Blute verbraucht ist.

Länger als dem Sauerstoffmangel vermag der Organismus den schädlichen Wirkungen der **Kohlensäureanhäufung** zu widerstehen. Im Blute von Tieren, die durch Erstickung getötet sind, findet man nach Setschenow, Holmgren u. a. gegen 50 % Kohlensäure neben 0,96 % Sauerstoff. Sehr viel größere Mengen von Kohlensäure sind aber noch mit der Erhaltung des Lebens vereinbar. Bei winterschlafenden Murmeltieren hat man eine Vermehrung der Kohlensäure bis zu 76 % beobachtet. Durch Einatmung kohlensäurehaltiger Luft konnte Pflüger⁹⁾ die Menge der Kohlensäure im Blute bis auf 56 %, Paul Bert¹⁰⁾ sogar bis zu 120 % steigern. Bei einem Gehalt von 80–90 % war das Leben der Tiere noch nicht bedroht, diese erholten sich vielmehr sehr bald, sowie sie wieder Luft atmen konnten.

Friedländer und Herter⁶⁾ fanden, daß bei Kaninchen für den Ablauf einer tödlichen Kohlensäurevergiftung bei Atmung eines Gasgemisches von 80 % Kohlensäure und 20 % Sauerstoff die zehnfache Zeit erforderlich ist als für den Eintritt des Erstickungstodes nach plötzlicher Absperrung der Sauerstoffzufuhr. Marès¹¹⁾ ließ Kaninchen ein Gemisch von 80 % Kohlensäure und 20 % Sauerstoff bis zu 20 Minuten atmen und beobachtete alsdann noch eine vollständige Erholung von dem dadurch hervorgerufenen asphyktischen Zustand, sobald den Tieren wieder Luft zugeführt wurde. Volhard¹²⁾ konnte kurarisierte Tiere, deren Atmung vollkommen stillstand, durch Einleiten von reinem Sauerstoff in die Luftröhre 1 bis 2 Stunden am Leben erhalten; erst dann trat der Tod infolge von Kohlensäureintoxikation ein.

Die vollständige Unterbrechung des respiratorischen Gasaustausches in der Lunge ruft eine Reihe von Erscheinungen hervor, die in kurzer Zeit unter dem Bilde der **Erstickung** (Asphyxie) zum Tode führen. Diese Erscheinungen stellen sich im wesentlichen dar als die Wirkungen einer Erregung und nachfolgenden Erschöpfung des Zentralnervensystems, vor allem derjenigen nervösen Apparate, welche die Aufgabe haben, den normalen Ablauf des Gasaustausches in der Lunge zu vermitteln. Hierzu gehören nicht nur die an der Regulation der Atembewegungen beteiligten Elemente des Zentralnervensystems, sondern auch die nervösen Regulationsapparate der Herz-tätigkeit und des Kontraktionszustandes der Blutgefäße.

Das Verhalten der Atembewegungen während der Erstickung ist besonders von Högyes¹³⁾ zum Gegenstande eingehender Untersuchungen gemacht worden. Högyes unterschied im Verlaufe der Erstickung 4 Stadien, deren erstes durch eine unmittelbar nach der Unterbrechung der Lungen-ventilation einsetzende und sich rasch steigende mit inspiratorischer Anstrengung verbundene Beschleunigung und Vertiefung der Atmung gekennzeichnet ist, die je nach dem geringeren oder größeren Luftgehalt der Lunge kürzere oder längere Zeit dauert, meist jedoch schon vor Ablauf der ersten Minute in das zweite Stadium übergeht. In diesem treten zu der inspiratorischen Anstrengung immer heftiger werdende expiratorische Anstrengungen hinzu, die alsbald in einen Expirationskrampf übergehen, der sich auf die gesamte Muskulatur des Körpers ausbreitet und zu einem Anfall allgemeiner klonischer Konvulsionen wird, mit dem die Reizerscheinungen ihren Abschluß finden. Dann folgt als drittes Stadium ein mehrere Sekunden bis Minuten andauernder Stillstand der Respiration, die „präterminale Atempause“, nach welcher im letzten Stadium noch eine Reihe von „terminalen Atemzügen“ auftreten, in Gestalt von vereinzelt immer seltener werdenden langangezogenen, angestregten, schnappenden tiefen Inspirationen, die von passiven Expirationen gefolgt sind, deren letzte nach 3–8 Minuten das Bild beschließt.

Das Zustandekommen der „präterminalen Atempause“ hat man bald durch Vagusreizung (Landergren¹⁴), bald durch Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums, bald durch einen Verlust der Muskelirritabilität (Broca und Richet, Lhotak v. Lhota, Marès¹¹) erklären wollen. Die „terminalen Atemzüge“ führt man auf Erregungen der spinalen Atemzentren zurück, deren Erregbarkeit später erlischt als die des bulbären Zentrums. Nach Prévost und Stern³⁷) entsteht die präterminale Pause durch eine Reizung der in der medulla oblongata liegenden Hemmungszentren der Atmung, und sind die terminalen Atemzüge nicht von den spinalen Atemzentren, sondern von den Zentren des Kopfmarks abhängig.

Die Herztätigkeit bleibt anfangs unverändert, mit zunehmender Asphyxie wird sie immer stärker verlangsamt durch Reizung des Vagusursprungs, bis schließlich meist, jedoch nicht immer, gleichzeitig mit der präterminalen Atempause ein vollständiger Herzstillstand durch die hemmenden Wirkungen der Vagusreizung zustande kommt. Nach 1 bis 1½ Minuten dauernder Pause treten wieder neue Herzbewegungen auf, die erst allmählich kleiner und seltener werden und die terminalen Atemzüge überdauern können. Bei Menschen hat Maschka¹⁵) 4—5 Minuten, v. Hofmann¹⁶) sogar 8 Minuten nach Hinrichtung durch Erhängen noch Herzpulsationen beobachtet.

Der Blutdruck steigt während des ganzen Reizstadiums, sinkt dann mit dem Eintreten der exzessiven Pulsverlangsamung, wobei er die für Vaguspulse charakteristischen großen Schwankungen zeigt, und kann schließlich während des Herzstillstandes fast die Abszisse erreichen.

Marès¹¹), der in neuerer Zeit die Erstickungserscheinungen besonders mit Rücksicht auf den Anteil, der dem Sauerstoffmangel oder der Kohlensäureanhäufung an ihrer Entstehung zukommt (s. S. 466), näher untersucht hat, hält die krampfhaften Expirationsbewegungen nur für eine Folge der besonderen Form der Erstickung, wie sie durch Verschuß der Luftwege bewirkt wird. Durch Atmung von reinem Stickstoff konnte er die typischen Erstickungserscheinungen in der gleichen Reihenfolge erzeugen, jedoch ohne daß dem Auftreten der allgemeinen Erstickungskrämpfe noch besonders angestrengte Expirationsbewegungen vorausgegangen wären. Bei der Atmung eines Gemisches von 80% Kohlensäure und 20% Sauerstoff, bei dem die Folgen der Kohlensäureintoxikation unabhängig vom Sauerstoffmangel sich geltend machen konnten, vermißte Marès ebenso wie Friedländer und Herter⁶) die Reizerscheinungen so gut wie vollständig. Nur in der ersten Minute nach Beginn der Einatmung wurden die Atembewegungen vertieft, jedoch ohne Beschleunigung. Dann wurden die Atempausen immer länger, die Atemzüge seltener, bis sie nach einiger Zeit vollkommen erloschen. Marès gelangt, wie bereits erwähnt, auf Grund seiner Untersuchungen, ähnlich wie schon früher Friedländer und Herter zu der Ansicht, daß die Reizerscheinungen, die bei der Erstickung beobachtet werden, nur eine Folge des Sauerstoffmangels sein können, während die Kohlensäurevergiftung im wesentlichen nur Hemmungserscheinungen zu bewirken imstande ist: sie vermindere Atmung und Kreislauf, setze die Körpertemperatur herab, erzeuge Anästhesie und Schlaf. Der natürliche wie der Winterschlaf seien durch Kohlensäure-Autonarkose bedingt.

Nach dem, was wir an früherer Stelle ausgeführt haben, würden wir demnach die Reizerscheinungen als die Folge einer Anhäufung von Substanzen — „Erstickungsstoffen“ — anzusehen haben, die ihre Entstehung den Stoffwechselvorgängen verdanken und infolge des Sauerstoffmangels sich in vermehrter Menge im Organismus anhäufen. In den erregenden Wirkungen dieser Substanzen auf Atmung, Herz und Blutdruck können wir eine Einrichtung erblicken, die dahin tendiert, den Organismus gegen die schädlichen Folgen des Sauerstoffmangels soweit als möglich zu schützen und den Zentralorganen noch möglichst viel sauerstoffhaltiges Blut zuzuführen. Doch kann diese Schutzwirkung bei plötzlicher und vollständiger Unterbrechung der Sauerstoff-

zufuhr nicht zur Geltung kommen, und so tritt in diesem Falle auch beim Menschen der Erstickungstod unter den gleichen Erscheinungen wie im Experiment in wenigen Minuten ein. Eine solche **akute Asphyxie** beobachtet man, abgesehen von den gewaltsamen Todesarten durch Erhängen, Erdrosseln, Ertrinken u. dgl. nach plötzlichem Verschuß der Luftwege durch hineingelangte Fremdkörper, durch Glottiskrampf, durch Abknickung einer säbelscheidenförmigen Luftröhre, nach dem Durchbruch von Flüssigkeitsergüssen in die Lunge, schweren Blutungen, embolischem Verschuß des Hauptstammes der Lungenarterie oder bei totalem doppelseitigem Pneumothorax.

Das Zustandekommen der Reizerscheinungen bei der Erstickung setzt das Erhaltensein der Erregbarkeit der Nervenzentren voraus. Wird diese z. B. durch eine Narkose ausgeschaltet, so führt die Erstickung direkt zur Lähmung der für die Erhaltung des Lebens wichtigen Funktionen, ohne daß Erregungszustände sich bemerkbar machen. Ein solches langsames und allmähliches Erlöschen der Funktionen beobachtet man in den meisten Fällen, in denen Erkrankungen der Respirations- und Zirkulationsorgane in ihrem Verlaufe zu einer mit der Erhaltung des Lebens nicht mehr vereinbaren Beeinträchtigung des Gasaustausches geführt haben. Man hat das Ausbleiben der Reizerscheinungen bei dieser Art der **langsamen Erstickung** (langsame Suffokation) darauf zurückführen wollen, daß die im Organismus sich allmählich anhäufende Kohlensäure narkotisierend auf die Zentralorgane einwirkt und ihre Erregbarkeit herabsetzt. Indessen ist es nicht erwiesen, daß die Kohlensäure im Blute in solchen Fällen denjenigen Grad von Spannung erreicht, der erforderlich ist, um ihre hemmenden Wirkungen zum Vorschein kommen zu lassen. Zum mindesten ist das Ausbleiben der Reizerscheinungen bei der langsamen Suffokation nicht auf die Kohlensäureintoxikation allein zurückzuführen. In vielen Fällen sind Erkrankungen der Atmungs- und Kreislauforgane von allgemeinen Infektions- und Intoxikationszuständen begleitet, die die Erregbarkeit des Nervensystems, wie die Leistungsfähigkeit der Muskulatur zu beeinträchtigen vermögen. Dann aber ist noch damit zu rechnen, daß eine unzulängliche Sauerstoffzufuhr einen abnormen Verlauf der Stoffwechselvorgänge bewirken kann, der, wie die Funktionen der verschiedensten anderen Organe so vor allem auch die Leistungsfähigkeit und Erregbarkeit des Nervensystems herabzusetzen vermag.

Daß Sauerstoffmangel der Gewebe schließlich zu Störungen der Stoffwechselvorgänge führt, durch die die Funktionsfähigkeit der verschiedenen Organe gestört werden kann, unterliegt keinem Zweifel. Dies zeigt sich schon in dem bei insuffizienter Atmung beobachteten Ansteigen des respiratorischen Koeffizienten $\text{CO}_2 : \text{O}_2$, der auf einen Verbrauch von intramolekularem Sauerstoff (s. o. S. 473) hinweist.

Zum Teil kann ein vorübergehendes Ansteigen des respiratorischen Quotienten auch darauf beruhen, daß unter dem Einflusse der bei Sauerstoffmangel sich anhäufenden sauren Stoffwechselprodukte die Kohlensäure aus ihren Verbindungen mit den Alkalien des Blutes verdrängt und damit eine — allerdings nur vorübergehende — Mehrausscheidung von Kohlensäure bewirkt wird, die nicht einer vermehrten Kohlensäurebildung zu entsprechen braucht.

In einer soeben erschienenen Arbeit berichtet Grafe¹⁷⁾ über Beobachtungen bei schweren Störungen der Respiration und Zirkulation, die einen Mehrverbrauch von Sauerstoff ohne entsprechende Zunahme der Kohlensäure, demnach ein Sinken des respiratorischen Quotienten ergeben haben. Die Erklärung dieses Verhaltens bietet

gewisse Schwierigkeiten. Die von Kraus für ähnliche Beobachtungen gemachte Annahme einer Ausscheidungsinsuffizienz der Lungen für Kohlensäure könnte nur eine vorübergehende Retention von Kohlensäure erklären, wenn man nicht annehmen will, daß andere Abzugswege für die Kohlensäure in Betracht kommen als die Lunge. Sonst müßten noch besondere qualitative Veränderungen des Stoffwechsels in Betracht gezogen werden.

Durig und Zuntz¹⁹⁾ fanden abnorm niedrige respiratorische Quotienten als Folge eines abnormen Ablaufs des Stoffwechsels beim Aufenthalt auf der Monte Rosa-Spitze (4560 m).

Eine anaerobe Kohlensäureproduktion kann nur auf Kosten der Gewebsbestandteile des Organismus zustande kommen. In der Tat zeigt sich, wie zuerst Fränkel²⁰⁾ gefunden hat, und später Fleischer und Penzoldt²²⁾, Fränkel und Geppert²¹⁾, Klemperer²³⁾, Prausnitz²⁴⁾ und Kartascheffsky²⁵⁾ bestätigt haben, bei einer stärkeren Behinderung der Respiration ein erhebliches Ansteigen der Stickstoffausscheidung im Harn; diese ist jedenfalls auf eine Abschmelzung des Eiweißbestandes der Gewebelemente zurückzuführen, mag man nun diesen Gewebszerfall als eine direkte Folge des Sauerstoffmangels betrachten oder in ihm eine unmittelbare Wirkung der bei Sauerstoffarmut sich anhäufenden Ermüdungstoxine (Klemperer) erblicken wollen.

Eine weitere Folge der insuffizienten Atmung, in der man einen Ausdruck für die durch ungenügende Sauerstoffversorgung verursachten Stoffwechselstörungen erblickt hat, bildet die zuerst von v. Koranyi²⁶⁾ hervorgehobene Steigerung der osmotischen Spannung des Blutes, die in einer erheblichen Erniedrigung des Gefrierpunktes sich äußern kann. Zum Teil handelt es sich hierbei wohl nur um eine Folge der Überladung des Blutes mit überschüssigen Kohlensäuremolekülen, doch ist dieses offenbar nicht die einzige Ursache der erhöhten molekularen Konzentration, vielmehr trägt zu dieser auch noch eine abnorme Anhäufung kleiner Moleküle bei, die als Stoffwechselprodukte aus den großen Molekülen der Körper- und Nahrungsbestandteile entstehen.²⁷⁾

Als einen direkten Ausdruck der durch den Sauerstoffmangel bedingten Oxydationsstörung hat man aber vor allem die Ausscheidung bald dieser, bald jener unvollkommen oxydierten intermediären Stoffwechselprodukte beschrieben.²⁸⁾ So hat man das Auftreten von Zucker im Harn, wie die Ausscheidung von Milchsäure, eine gesteigerte Ausscheidung von Aminoverbindungen, von Harnsäure, Oxalsäure und ähnliches in diesem Sinne gedeutet. Zutreffender dürfte es sein, das Auftreten jener Produkte auf die Funktionsstörungen bestimmter Organe zurückzuführen, deren normale Tätigkeit an eine ausreichende Zufuhr von Sauerstoff gebunden ist. Nicht weil es an der zur Oxydation des Zuckers notwendigen Sauerstoffmenge fehlt, sondern weil die ungenügend mit Sauerstoff versorgte Bauchspeicheldrüse nicht normal funktioniert, tritt die Zuckerausscheidung ein; und ebenso ist vielleicht die Milchsäureausscheidung nur eine Folge einer durch Sauerstoffmangel bedingten Störung der Leberfunktion (Minkowski²⁹⁾). Mit einer solchen Auffassung steht es im Einklang, daß bei Sauerstoffmangel nicht nur solche Stoffwechselvorgänge Schaden leiden, bei denen ein Sauerstoffverbrauch stattfindet, sondern auch solche, die, wie die Hippursäure-Synthese (Araki³¹⁾), aus Benzoesäure und Glykokoll ohne Aufnahme von Sauerstoff verlaufen. Auch der Umstand, daß gleichzeitig mit dem Auftreten von Zucker und Milchsäure bei der Asphyxie auch der Glykogengehalt der Leber

sinkt (Araki, Seegen³⁰)), spricht in gleichem Sinne. Desgleichen das Auftreten von Albuminurie als Folge der durch die ungenügende Sauerstoffversorgung der Niere gestörten Funktion dieses Organs. Daß eine eventuell eintretende Harnsäurevermehrung nach unseren heutigen Anschauungen mehr auf einen gesteigerten Zerfall von kernhaltigen Elementen als auf eine Hemmung der Harnsäureoxydation durch Sauerstoffmangel zu beziehen ist, braucht kaum noch hervorgehoben zu werden. Daß bei solchem durch Sauerstoffmangel bedingten abnormen Ablauf der Stoffwechselvorgänge vor allen Organen das Nervensystem am empfindlichsten leidet, kann nicht weiter überraschen, und so darf vielleicht die allmählich zustande kommende Ernährungsstörung des Nervensystems auch als die Ursache für das Ausbleiben der Reizerscheinungen bei der langsamen Erstickung angesehen werden.

Die Frage, wie weit die bläuliche Verfärbung der Haut, die **Cyanose**, als eine direkte Folge eines gehemmten Gasaustausches anzusehen ist, läßt sich nicht so leicht beantworten, weil bei der Entstehung der Cyanose offenbar sehr verschiedene Momente mitwirken (siehe Vierordt³²), Krehl³³) u. a.). Der Kohlensäuregehalt des Blutes übt keine nachweisbare Wirkung auf seine Färbung aus. Die dunklere Farbe des venösen Blutes sieht man vielmehr als eine Folge der Sauerstoffverarmung des Hämoglobins an (s. Pflüger⁹). Aber die Entstehung und Intensität einer cyanotischen Hautfarbe hängt durchaus nicht allein von der Anwesenheit und der Menge des reduzierten Hämoglobins ab. Blutgasanalysen bei Cyanotischen haben auch weniger eine Verminderung des Sauerstoffgehalts als eine Vermehrung des Kohlensäuregehalts ergeben (Moritz, Koßler¹⁸). Viel wesentlicher als das Verhalten der Gasaufnahme in der Lunge ist offenbar für das Zustandekommen der Cyanose die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Kapillaren und der Füllungszustand der venösen Teiles des Gefäßsystems. Daneben spielt die Beschaffenheit und Durchsichtigkeit der das Blut von der Oberfläche trennenden Gewebsschichten eine besondere noch nicht völlig aufgeklärte Rolle (Vierordt). Das Auftreten einer Cyanose bei Erkrankungen der Respirationsorgane hängt jedenfalls in vielen Fällen nicht sowohl von der Behinderung der Atmung ab als von den durch jene Krankheiten hervorgerufenen und sie begleitenden Störungen der Blutzirkulation.

Alle hier besprochenen Folgen eines unzulänglichen Gasaustausches treten aber erst dann in auffallender Weise in die Erscheinung, wenn die Atmungsinsuffizienz eine absolute ist, d. h. wenn sie einen solchen Grad erreicht hat, daß selbst unter Aufbietung aller dem Organismus zur Verfügung stehenden Hilfsmittel eine für den normalen Ablauf der Oxydationsvorgänge ausreichende Sauerstoffmenge den Geweben nicht mehr zugeführt werden kann. Eine solche **absolute Atmungsinsuffizienz** kann aber höchstens dann ertragen werden, wenn sie vorübergehend und von kurzer Dauer ist. In der Regel erreicht die Verminderung der Sauerstoffzufuhr bei den verschiedensten Erkrankungen der bei dem Gasaustausch beteiligten Organe nicht diese extremen Grade, und dann vermag der Organismus auch die ihm bereits in der Norm zu Gebote stehenden Regulationsmittel so zu verwenden, daß eine Anpassung an die durch die krankhaften Veränderungen verursachten Störungen erfolgt, so daß der Ablauf der Stoffwechselvorgänge nicht wesentlich gestört wird (s. S. 69).

Allerdings kann die stärkere Inanspruchnahme der kompensatorischen Einrichtungen, die der normale Ablauf der Stoffwechselvorgänge unter patho-

logischen Verhältnissen schon in der Ruhe erforderlich macht, die Folge haben, daß bei einer Erhöhung der Anforderungen an die respiratorischen Leistungen sich schon viel früher als in der Norm ein Versagen der Leistungsfähigkeit bemerkbar macht. Es kann also in solchen Fällen ein Zustand von **relativer Atmungsinsuffizienz** bestehen. Doch kommt der Umstand, daß in der Norm die Organe bei ihren Verrichtungen meist nur mit einem verhältnismäßig geringen Bruchteil ihre Leistungsfähigkeit in Anspruch genommen werden, hier insofern zur Geltung, als selbst sehr erhebliche Störungen der Atmung ohne merkliche Erhöhung der Anforderungen an die Leistungen der Atmungsorgane ertragen werden können.

Die Größe des im normalen Blute enthaltenen Sauerstoffüberschusses ermöglicht es z. B., daß schon allein durch stärkere Ausnützung dieses Überschusses einer weitgehenden Steigerung des Sauerstoffbedürfnisses genügt werden kann, während die große Avidität, mit der das Hämoglobin Sauerstoff in der Lunge aufnimmt, es möglich macht, daß auch das sehr viel sauerstoffärmer zur Lunge zurückkehrende Blut sich nahezu vollständig mit Sauerstoff sättigen kann. Weil bei sinkendem Partiardruck des Sauerstoffs die Sauerstoffkapazität des Hämoglobins nicht in gleichem Maße abnimmt*), so kann auch bei einem verringerten Sauerstoffgehalt der Atmungsluft — sei es beim Atmen von sauerstoffarmen Gasgemischen oder in verdünnter Luft — noch eine ausreichende Befriedigung des Atmungsbedürfnisses stattfinden, ohne daß es zu einer merklichen Erschwerung der Atmung zu kommen braucht.

So fand Löwy³⁷⁾, daß noch bei einer Herabsetzung des Luftdruckes auf etwa 400—150 mm Hg noch die Atmung beim Menschen ohne Störung verläuft, Fränkel und Geppert²²⁾, daß Hunde noch bei einer Herabsetzung des Luftdruckes auf 410 mm Hg noch ihr Blut ebenso mit Sauerstoff zu sättigen vermögen, wie in der Norm, und daß erst bei weiterem Sinken des Druckes eine Verminderung des Sauerstoffgehaltes sich im Blute bemerkbar macht.

Haldane und Priestley³⁵⁾ sahen eine stärkere Erregung des Atemzentrums bei Sauerstoffmangel erst dann eintreten, wenn der Sauerstoffdruck in der Inspirationsluft auf 13 % gesunken war.

Erst wenn die schon durch den Umfang der normalen Leistungsbreite gegebenen Reserven nicht ausreichen, um eine Störung der Atmung auszugleichen, werden erhöhte Leistungen der beim Gasaustausch beteiligten Organe in Anspruch genommen, und nach der größeren oder geringeren Anstrengung dieser Organe sind wir gewohnt, den Grad einer Atemstörung zu beurteilen.

So erblicken wir in der angestregten mühsamen Atmung, der **Dyspnoe**, das erste Zeichen einer Atmungsinsuffizienz. Allerdings kann die dyspnoische Atmung ihrerseits dazu führen, daß selbst unter erschwerenden Verhältnissen ein für den Ablauf der Oxydationsprozesse ausreichender Gaswechsel zustande kommt. Doch hat schon die Entstehung der dyspnoischen Atmung eine stärkere Erregung der Atemzentren durch Einflüsse zur Voraussetzung, die erst infolge der Atembehinderung wirksam geworden sind, und

*) Nach Zuntz nimmt das Hämoglobin bei einem Sauerstoffdruck von 71 mm Hg (entsprechend einer halben Atmosphäre) noch 92 % der Sauerstoffmenge auf, die bei vollem Atmosphärendruck aufnehmbar ist; bei $\frac{1}{4}$ Atmosphärendruck beträgt die Menge nicht ganz 70 %, bei $\frac{1}{8}$ noch mehr als 50 %.

so dürfen wir in der Tat das Auftreten einer Dyspnoe als einen Beweis für eine beginnende Ateminsuffizienz ansehen. Die individuell verschiedene und durch die mannigfachen Einflüsse modifizierbare Erregbarkeit der Zentralorgane, sowie die Verschiedenartigkeit der Einwirkungen, denen die Tätigkeit der Atemzentren unterliegen kann, bedingen es indessen, daß der Grad der Dyspnoe keineswegs als ein Maßstab für die Intensität der Atemstörung angesehen werden kann. Es kann sogar, namentlich dann, wenn die Atmungshindernisse sich langsam und allmählich entwickeln, oder bereits längere Zeit bestehen, eine vollkommene Kompensation der Ateminsuffizienz zustande kommen, so daß sowohl alle objektiven Zeichen der erschwerten Atmung wie auch die subjektive Empfindung, die ein unzureichender Gasaustausch hervorzurufen pflegt, vollkommen fehlen. So beobachtet man z. B. nicht selten, daß selbst athletische Kraftleistungen noch ohne merkliche Störungen der Atmung von Menschen vollbracht werden können, bei denen große Abschnitte der Lunge namentlich durch tuberkulöse und andere chronische Veränderungen für den Gaswechsel ausgeschaltet sind.

In der Hauptsache ist dies eine Folge der Gewöhnung, deren wesentlichste Wirkung darin zu erblicken ist, daß sie eine ökonomischere Ausnützung der Muskelkräfte ermöglicht und so für gleiche Arbeitsleistungen eine geringere Energieentfaltung, und dementsprechend einen geringeren Sauerstoffbedarf bedingt. Auch die Gewöhnung des Atemzentrums an den gesteigerten Reiz mag dabei eine gewisse Rolle spielen. Daneben kommt wohl aber bis zu einem gewissen Grade auch eine bessere Ausbildung der kompensierenden Kräfte — z. B. durch Entwicklung von Hypertrophien an den Atemmuskeln und dem Herzen — in Betracht, durch die es ermöglicht wird, daß bei Erkrankungen der Respirations- und Zirkulationsorgane das Maß der für gesteigerte Leistungen verfügbar bleibenden Reservekräfte nicht wesentlich verringert ist, obgleich schon in der Ruhe ein Teil dieser Kräfte fortdauernd in Anspruch genommen wird (vgl. auch S. 488).

Im allgemeinen pflegt jede Erschwerung des Gaswechsels, sobald sie einen gewissen Grad erreicht hat, sich zunächst darin zu äußern, daß sie Ermüdungserscheinungen bei allen Körperanstrengungen vorzeitig hervortreten, und die betroffenen Individuen sich schweren Arbeitsleistungen nicht mehr gewachsen fühlen, während sie in der Ruhe vollkommen frei von Beschwerden sind. Bei stärkerer Behinderung der Gasversorgung stellt sich die subjektive Empfindung des Luftmangels ein, welche sich bei höherem Grade der Störung bis zu schwerster Atemnot steigern kann. Wie weit diese Empfindungen der Atemnot durch zentripetale Erregungen der in den Atmungs- und Zirkulationsorganen (den Lungen, dem Thorax, den Atemmuskeln wie in dem Herzen und den großen Gefäßen) sich ausbreitenden sensiblen Nerven oder durch die ungenügende innere Atmung gewisser Hirnteile ausgelöst werden, ist nicht leicht zu entscheiden. In der Regel gehen diese Empfindungen parallel den objektiv nachweisbaren Zeichen der erschwerten und angestregten Atmung, der „objektiven Dyspnoe“. Doch ist dies nicht immer der Fall; es kann erhebliche „subjektive Dyspnoe“ durch Erregung des Zentralnervensystems, z. B. bei Hysterischen und Anämischen, auftreten, ohne daß der Gaswechsel irgendwie gestört ist, und ohne daß überhaupt die Atembewegungen objektiv verändert werden. Andererseits kommt oft genug eine vertiefte und erschwerte Atmung dem Kranken gar nicht zum

Bewußtsein, und zwar nicht nur in solchen Fällen, in denen durch die nar-
kotisierende Wirkung der Kohlensäureüberladung oder anderer endogener und
exogener Intoxikationen die Erregbarkeit des Zentralnervensystems gesunken ist.
Die mehr oder weniger große, individuell verschiedene Empfindlichkeit und
die Gewöhnung spielen auch hierbei eine große Rolle.

Morawitz und Siebeck³⁶⁾ haben bei ihren Untersuchungen über die
Dyspnoe bei Stenose der Luftwege feststellen können, daß, sobald sich ein
stärkeres Gefühl von Atemnot, Angst oder Lufthunger einstellt, regelmäßig
eine erhebliche Vermehrung der alveolaren Kohlensäure gefunden wird, daß
dagegen die objektive Dyspnoe bei Trachealstenose häufig nicht nur ohne
Erhöhung, sondern bisweilen selbst mit einer Erniedrigung der Kohlensäure-
spannung in den Alveolen einhergeht. Sie schließen daraus, daß die Dys-
pnoe auch auf anderem Wege entstehen kann als durch die chemischen
Atemreize, während das Gefühl des Lufthungers durchweg durch chemische
Reize ausgelöst wird (vgl. S. 491).

Kommt es für das Zustandekommen einer Atmungsinsuffizienz in der Haupt-
sache nur auf den Grad der Atmungsstörung im Verhältnis zum Sauerstoff-
bedürfnis des Organismus an, ohne daß die Art des Atmungshindernisses
hierbei entscheidend ins Gewicht fiele, so ist neben der Intensität der Störung
die besondere Natur des Hindernisses sehr wesentlich maßgebend dafür,
wie sich im einzelnen Fall die kompensatorischen Leistungen auf die ver-
schiedenen Mechanismen verteilen, die dem Organismus zum Aus-
gleich krankhafter Störungen der Atmung zur Verfügung stehen.

Bevor wir nun an die Besprechung der verschiedenen pathologischen
Zustände, die den Gasaustausch zu beeinträchtigen imstande sind, herantreten
und die Mittel und Wege betrachten, deren sich der Organismus bedient,
um den besonderen, durch die Art der Erkrankung hervorgerufenen Störungen
in zweckmäßiger Weise zu begegnen, müssen wir die Bedeutung der einzelnen
Kompensationsmittel ins Auge fassen, über die der Organismus zu diesem
Zwecke verfügt.

Literatur.

- 1) **Kraus u. Chvostek**, Wiener klin. Wochenschr. 1891.
- 2) **Rosenthal**, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898. S. 270 u. 1902. S. 167.
- 3) **Falloise**, Mémoires de l'acad. royale des sc. Belgique 60. 1900
- 4) **Durig**, Arch. f. Physiol. 1903. Suppl. 209.
- 5) **Schaternikoff**, Arch. f. Physiol. 1904. Suppl. 135.
- 6) **Friedländer u. Herter**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1879. III, 19.
- 7) **Zuntz u. Goldstein**, Pflügers Arch. XIII, 343.
- 8) **Ernst Lesser**, Zeitschr. f. Biologie. 1908. LI, 287.
- 9) **Pflüger**, Pflügers Arch. I, 102.
- 10) **Paul Bert**, Compt. rendus de la Soc. de Biologie. 1873.
- 11) **Marès**, Pflügers Arch. 1902. XCI, 529.
- 12) **Volhard**, Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 5.
- 13) **Högyes**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, III, 86.
- 14) **Landergren**, Skand. Arch. f. Physiol. VII.
- 15) **Maschka**, Handb. der gerichtlichen Medizin. 1881. I.
- 16) **v. Hofmann**, Lehrb. der gerichtlichen Med. Hrsg. v. Kolisko 1903. Siehe auch
Ziemke in Schmidtmanns Handb. der gerichtl. Med. 1893. XXII, 587.
- 17) **Grafe**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. XCV, 943.

- 18) **Koßler**, zitiert bei Fr. Kraus, Zeitschr. f. klin. Med. 1893. **XXII**, 587.
- 19) **Durig u. Zuntz**, Arch. f. Physiol. 1904. Suppl. 417.
- 20) **Fraenkel**, Virchows Arch. 1876. **LXVII**, 273.
- 21) **Fraenkel u. Geppert**, Über die Wirkungen der verdünnten Luft auf den Organismus. Berlin 1886. S. 78.
- 22) **Fleischer u. Pentzoldt**, Virchows Arch. 1882. **LXXVIII**, 210.
- 23) **Klemperer**, Zeitschr. f. klin. Med. 1889. **XVI**, 584.
- 24) **Prausnitz**, Sitzber. d. Ges. f. Morph. u. Physiol. München 1890.
- 25) **Kartascheffski**, Über die Wirkung des Sauerstoffmangels auf den Stoffwechsel und die Wärmeproduktion. Inaug.-Diss. Petersburg 1906.
- 26) **v. Korányi**, Zeitschr. f. klin. Med. 1897. **XXXIII**.
v. Korányi u. Covacs, Berliner klin. Wochenschr. 1902.
- 27) Siehe **v. Korányi u. Richter**, Physikalische Chemie u. Med. 1908. II.
- 28) Siehe Literatur bei **Matthes** in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. I, 852ff.
- 29) **Minkowski**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893. **XXXI**, 214.
- 30) **Seegen**, v. Leyden-Festschrift. 1902. I, 555.
- 31) **Araki**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1891. **XV**, 335 u. 546; 1892. **XVI**, 457; **XVII**, 311; 1893. **XIX**, 422.
- 32) **Vierordt**, Verhdlg. des VIII. Kongresses f. inn. Med. 1900. S. 308. Nothnagels Handb. 1898. **XV** 2, 22.
- 33) **Krehl**, Nothnagels Handbuch 1903. **XV** 1, 124.
- 34) **Löwy**, Pflügers Arch. 1894. **LVIII**, 409.
- 35) **Haldane u. Priestley**, Journal of Physiology. 1905. **XXXII**, 255.
- 36) **Morawitz u. Siebeck**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. **XCVII**, 214.
- 37) **Prévost et Stern**, Arch. intern. de Physiol. 1907—1907. **IV**, 285.

C. Die Kompensationsmittel bei insuffizienter Atmung.

I. Die Anpassung des Bedarfs an die respiratorischen Leistungen.

Da die Intensität der Oxydationsprozesse im Organismus nicht von der Größe der Sauerstoffzufuhr, sondern nur von den Bedürfnissen der funktionierenden Organe abhängig ist, so kann eine **Verringerung des Sauerstoffbedürfnisses** als ein Mittel zum Ausgleich der durch die ungenügende Atmung verursachten Störungen nur dann in Frage kommen, wenn sie durch eine Herabsetzung der an die Arbeitsleistungen des Organismus gestellten Ansprüche bedingt ist. Bei höheren Graden des gestörten Gaswechsels tragen die Kranken diesem Umstande auch insofern Rechnung, als sie, geleitet durch das Schwäche- und Ermüdungsgefühl, größere Muskelanstrengungen nach Möglichkeit vermeiden. Bei gleicher Arbeitsleistung ist aber der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion bei erschwertem Gasaustausch — solange dieser nicht die Grenze überschreitet, bei der die Sauerstoffversorgung der Gewebe eine absolut unzureichende wird — nicht geringer als bei ungestörter Atmung, wie dies vor allem die Untersuchungen von Speck, Löwy, Durig ergeben haben.

Allerdings ist noch der Umstand in Betracht zu ziehen, daß eine Herabsetzung des Sauerstoffbedürfnisses bei gleicher Arbeitsleistung auch denkbar ist durch sparsamere Verwertung des zugeführten Sauerstoffs, d. h. durch eine Erhöhung des mechanischen Nutzeffektes der durch die Oxydation entfalteten Energie auf Kosten des in Wärme umgesetzten Anteiles der Spannkraft. Daß verschiedene Menschen, je nach der Geschicklichkeit, mit

der sie ihre Muskulatur zu bestimmten Verrichtungen verwenden, mit größerem oder geringerem Stoffaufwand gleiche Kraftleistungen vollbringen können, unterliegt nach den Untersuchungen von Katzenstein¹⁾ und Gruber²⁾ keinem Zweifel. Eine größere Neigung zu ökonomischer Verwertung des Stoffverbrauchs zeigt sich, wie aus Untersuchungen von Löwy hervorgeht, besonders dann, wenn die Anforderungen an die Kraftleistungen größer werden, und so wäre es von vornherein denkbar, daß bei einer erschwerten Sauerstoffversorgung ein sparsamerer Stoffverbrauch auch als eine kompensatorische Vorrichtung zur Geltung kommen könnte. Vielleicht ist es dieser Umstand in erster Reihe, der die oben (S. 480) erwähnte, oft so auffallend große Leistungsfähigkeit solcher Kranken erklärt, bei denen Atmungshindernisse (Lungentuberkulose, pleuritische Exsudate, Pneumothorax und dergleichen) sich langsam und allmählich entwickelt haben. Genauere Untersuchungen über die Intensität der Oxydationsprozesse in ihrem Verhältnis zur Arbeitsleistung bei solchen besonders leistungsfähigen Kranken stehen noch aus, aber daß die Übung und Gewöhnung auch bei dem Verhalten des Stoffumsatzes gegenüber einer verhinderten Sauerstoffzufuhr eine große Rolle spielen, geht unzweifelhaft aus den Beobachtungen hervor, die Zuntz³⁾ und seine Mitarbeiter über die Einwirkung der Höhenluft auf den respiratorischen Gaswechsel bei verschiedenen Individuen gewonnen haben, und die ergeben haben, daß die geübteren Bergsteiger weit höhere Grade von Luftverdünnung vertragen konnten, ohne dyspnoisch zu werden.

In der Regel gestaltet sich indessen der Energieverbrauch unter sonst gleichartigen Bedingungen bei krankhaften Störungen der Atmung nicht geringer, sondern im Gegenteil etwas höher als in der Norm, und zwar hauptsächlich infolge der kompensatorischen Änderungen der Atemmechanik und des Blutkreislaufes, die eine Erhöhung des auf die Herz- und Atemarbeit entfallenden Anteiles des Stoffumsatzes bedingen. Bei stärkerer Anstrengung kommt wohl auch noch dazu, daß unter dem Einflusse der früher eintretenden Ermüdung die Arbeitsleistung sich auch weniger ökonomisch vollzieht, indem zur Unterstützung und Entlastung der vorzeitig erschöpften Muskeln andere, weniger zweckmäßig funktionierende mit herangezogen werden.

Dementsprechend haben auch die Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels ergeben, daß bei Erkrankungen der Respirations- und Zirkulationsorgane eine Einschränkung der Zersetzungen und des Sauerstoffverbrauchs im Organismus im allgemeinen nicht erfolgt. Daß vielmehr auch da, wo infektiöse Vorgänge nicht mitspielen, eher eine Erhöhung der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe stattfindet, so daß die Werte für den Gaswechsel, bei gleichen Anforderungen an die körperlichen Leistungen wie in der Norm, mehr in der Nähe der oberen physiologischen Grenze liegen.

Die älteren Beobachtungen von Hannover⁴⁾ und Möller⁵⁾, Gautier⁶⁾ Renard⁷⁾, sowie die neueren Untersuchungen von Geppert, Speck, Löwy Kraus und Chvostek, Winternitz, Robin und Binet, Hauser, Riethus, Bohr haben dieses für lungenkranke Menschen (bei Emphysem, Tuberkulose, Pleuritis), sowie die Beobachtungen von Fr. Kraus für Herz-kranke sicher ergeben. Die experimentellen Untersuchungen von Lépine, Gréhant und Quinquaud, Harley, Esser, v. Maar sind widerspruchsvoll und nicht ganz eindeutig.⁸⁾

Durch kalorimetrische Versuche hat Kartascheffski⁹⁾ neuerdings gezeigt, daß Tiere bei der Atmung sauerstoffarmer Gasgemische, solange der Sauerstoffgehalt nicht unter 6% sinkt, eine Verminderung der Wärmeproduktion nicht erkennen lassen, vielmehr eher eine leichte Steigerung, entsprechend dem erhöhten Sauerstoffverbrauch, der offenbar durch die kompensatorische Mehrarbeit des Herzens und der Atemmuskulatur bedingt ist. Erst wenn der Sauerstoffgehalt der Atmungsluft noch geringer wurde, machte sich ein Sinken der Wärmeproduktion bemerkbar. Die Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels, sowie des Verhältnisses von C:N im Harn, ebenso wie des Verhältnisses des Harnstoffstickstoffes zum Gesamtstickstoff im Harn ergaben, daß, solange der O-Gehalt der Atmungsluft nicht unter die erwähnte Grenze sank, weder quantitative noch qualitative Störungen der Oxydationsprozesse nachweisbar waren.

Dieses Verhalten des respiratorischen Stoffwechsels bei Erkrankung des Respirationsapparates beansprucht übrigens ein gewisses Interesse auch noch mit Rücksicht auf die von Bohr und Henriques¹⁰⁾ in neuerer Zeit vertretene Anschauung, der zufolge ein wechselnder, aber sehr erheblicher Teil des O-Verbrauchs und der CO₂-Produktion (durchschnittlich $\frac{1}{3}$ des totalen Umsatzes, in den einzelnen Versuchen zwischen 0 und 66%, schwankend) in der Lunge selbst stattfinden soll. Die Ansicht der genannten Autoren, die von der Voraussetzung ausgeht, daß die Gewebe des Körpers bei ihrem Stoffwechsel Substanzen liefern, die erst in der Lunge zu ihrer Endproduktion oxydiert werden, gründet sich auf Versuche, deren Beweiskraft von Zuntz und Hagemann¹¹⁾ bestritten wird. Doch suchte Bohr¹²⁾ die Einwände dieser Autoren zu widerlegen (s. auch Barcroft¹³⁾). Der Umstand, daß bei ausgedehnten Erkrankungen der Lunge die Oxydationsprozesse ungestört verlaufen können, spricht nun nicht gerade zugunsten der Bohrschen Anschauung. Allerdings könnte damit die Frage auch nicht in negativem Sinne entschieden werden, da auch Erkrankungen anderer Organe im allgemeinen nicht zu nachweisbaren Störungen ihrer spezifischen Stoffwechselfunktionen zu führen pflegen, solange noch überhaupt funktionsfähiges Parenchym erhalten bleibt. Nach den Ausführungen von Plesch, sowie von Morawitz und Pratt⁴⁾ scheint es aber, daß es sich bei den Versuchen von Bohr und Henriques überhaupt nur um die Folgen der durch ihre Versuchsanordnung bedingten Fehlerquellen gehandelt hat.

II. Die Anpassung der respiratorischen Leistungen an den Bedarf.

Findet nun, wie wir gesehen haben, eine Anpassung des respiratorischen Stoffwechsels an die Leistungen des Atmungsapparates im allgemeinen nicht statt, so gewinnen die Vorrichtungen eine um so größere Bedeutung, die bei einer Störung irgend eines für den normalen Ablauf des Gasaustausches wesentlichen Faktors einen Ausgleich durch die entsprechenden Mehrleistungen aller übrigen Faktoren ermöglichen. Die Mannigfaltigkeit der hier mitwirkenden Funktionen und die komplizierte Art ihres Ineinandergreifens machen einen klaren Einblick in die hier in Betracht kommenden Beziehungen außerordentlich schwer. Wenn wir uns daher im folgenden bemühen wollen, die Bedeutung jedes einzelnen Momentes für die Anpassung an pathologische Verhältnisse in Erwägung zu ziehen, so dürfen wir nicht vergessen, daß in Wirklichkeit niemals ein einziges Moment ausschließlich zu Geltung kommt, sondern stets ein Zusammenwirken aller maßgebenden Faktoren stattfindet.

Die Gestaltung des respiratorischen Gasaustausches ist abhängig:

- 1) Von der Luftzufuhr zu den Lungen,
- 2) Von der Blutzufuhr zu den Lungen,
- 3) Von den Bedingungen, unter denen sich der Gasaustausch zwischen dem Blute und der Lungenluft einerseits, sowie dem Blute und den Geweben andererseits vollzieht.

Alle diese Faktoren können bei dem Ausgleich krankhafter Störungen des Gasaustausches in Frage kommen.

1. Die Luftzufuhr zu den Lungen.

a) Die Atemgröße.

Die Änderung der **Atemgröße** oder **Ventilationsgröße**, d. h. der in der Zeiteinheit ein- und ausgeatmeten Luftmenge, ist das Mittel, dessen sich der Organismus in erster Reihe dazu bedient, um seinen Gaswechsel dem vorhandenen Bedürfnis anzupassen. Von der Atemgröße hängt vor allem die Zusammensetzung der Gase in den Lungenalveolen ab, die für den Gasaustausch zwischen Blut und Luft in den Lungen in erster Linie maßgebend ist. Die alveoläre Gasspannung schwankt in der Norm nur innerhalb geringer Grenzen. Es wird dieses dadurch erreicht, daß von der in den Lungen enthaltenen Luftmenge bei jedem Atemzug nur ein Bruchteil erneuert wird. Von der Menge der Atmungsluft, die bei ruhiger Atmung durchschnittlich 500 ccm*) beträgt, ist zunächst der für den Gasaustausch nicht in Betracht kommende Inhalt des durch die oberen Luftwege, Trachea und Bronchien, gegebenen „schädlichen Raumes“ mit 140 ccm abzuziehen (Löwy¹⁵⁾). Die verbleibenden 360 ccm mischen sich mit der in der Lunge nach ruhiger Ausatmung noch enthaltenen Luftmenge, die durchschnittlich 2500 ccm beträgt und sich aus der nach tiefster Expiration noch zurückbleibenden „Residualluft“, mit ca. 1000 ccm, und der durch eine forcierte Expiration noch entleerbaren „Reserveluft“, mit durchschnittlich 1500 ccm, zusammensetzt.

Es beträgt daher der „Ventilationskoeffizient“, d. h. das Verhältnis der erneuerten Luftmenge zu dem gesamten in den Alveolen enthaltenen Luftquantum, nur etwa $\frac{1}{5}$. Da die Differenz in dem Gasgehalt zwischen der eingetretenen und der ausgeatmeten Luft in der Norm durchschnittlich 4,5 % für den Sauerstoff und ca. 4 % für die Kohlensäure beträgt, so ergibt sich daraus, daß die gesamte Alveolarluft nach jeder Inspiration etwa nur $\frac{1}{2}$ % reicher an Sauerstoff und ärmer an Kohlensäure wird. Durch diese von der Atmungsphase nur wenig beeinflusste Zusammensetzung der Alveolarluft wird es ermöglicht, daß der Gasaustausch in der Lunge fortdauernd unter annähernd gleich günstigen Bedingungen vonstatten gehen kann, und das durch die Lunge strömende Blut auf der Höhe der Expiration ebenso gut arterialisiert werden kann wie während der Inspiration.

Da die ausgeatmete Luft ein Gemisch des aus den Alveolen stammenden Luftanteils mit der in dem „schädlichen Raum“ enthaltenen Luft darstellt, und diese letztere durch den respiratorischen Gasaustausch nicht verändert wird, so muß die Alveolarluft ärmer an Sauerstoff und reicher an Kohlensäure sein als die Ausatmungsluft. Bei einem Gehalt der Ausatmungsluft von 16,39 % O und 4,05 % CO₂ berechnet sich nach Bohr²⁰⁾ unter Annahme einer Atemtiefe von 500 ccm und eines „schädlichen Raumes“ von 140 ccm die Zusammensetzung der Alveolarluft mit 14,6 % O und 5,6 % CO₂. Es entspricht dieses einem Mittelwert, da die Alveolarluft in ihrer Zusammensetzung von der Respirationsphase abhängig ist. Während der Inspiration nähert sie sich in ihrem Gasgehalt mehr der Inspirationsluft; in der Pause nach der Expiration ist ihr Sauerstoffgehalt am geringsten, ihr Kohlensäuregehalt am höchsten. Direkte Bestimmungen der Zusammensetzung der Alveolarluft können nach der von Haldane und Priestley¹⁰¹⁾ angegebenen einfachen Methode ausgeführt werden. Die Resultate stimmen mit den Berechnungen gut überein (s. auch Sonne²¹⁵⁾).

*) Die Zahl ist vielleicht nach neueren Untersuchungen zu hoch; sie schwankt nach Zuntz¹⁶⁾ zwischen 3—600, nach Marcet¹⁷⁾ um 250 ccm im Durchschnitt. Dagegen gelangen Eykman¹⁸⁾ sowie Zwaardemaker und Ouvehand¹⁹⁾ wieder zu Werten von ca. 500 ccm.

Siebeck weist darauf hin, daß eine Mischung der Luft auch schon in den oberen Luftwegen stattfindet. Da aber die Größe des „schädlichen Raumes“ gleichwohl für den Ventilationseffekt der Atembewegung maßgebend ist, so kann sie als eine Größe der Berechnung festgehalten werden. Um die morphologische Vorstellung des „Raumes“ zu vermeiden, führt Siebeck den Begriff des „Reduktionsvolumens“ ein. Dieses Reduktionsvolumen vergrößert sich, wenn die Lunge stärker ausgedehnt wird, so bei der Arbeitsdyspnoe und beim Lungenemphysem; es kann sich auch verkleinern durch Verengerung der Bronchiallumina, so beim Einatmen von Kohlensäure.

Die Erhaltung eines normalen Gasgehaltes im Blute hat nun zur Voraussetzung, daß in der Zeiteinheit die gleiche Menge Sauerstoff aus der Atemluft aufgenommen wird, wie sie der Organismus in derselben Zeit für seine Oxydationen verbraucht hat, und ebensoviel Kohlensäure an die Atemluft abgegeben wird, als der Organismus in der gleichen Zeit gebildet hat. Verteilen sich diese Gasmengen auf ein größeres Volumen von geatmeter Luft, so müssen die Differenzen in der Zusammensetzung der Ausatemluft und damit auch der Alveolarluft gegenüber der eingeatmeten Luft geringer werden. Je stärker die Lunge ventiliert wird, um so mehr nähert sich also die Zusammensetzung der Alveolarluft der Zusammensetzung der atmosphärischen Luft, die mit einem Gehalt von 20,96 % O, 78 % Stickstoff, 1 % Argon und 0,04 % CO₂ als nahezu konstant angesehen werden kann. Entsprechend den erheblichen individuellen Differenzen, die sich schon beim gesunden Menschen in bezug auf die Ventilationsgröße finden, sind daher auch die Schwankungen in der Zusammensetzung der Ausatemluft sehr groß: die Werte für den O-Verlust schwanken zwischen 3,05 % und 5,55 %, die für den Gehalt an CO₂ zwischen 2,52 % und 4,64 %.

Durch die stärkere Ventilation der Lunge ist demnach der Organismus imstande, es zu verhindern, daß bei einer Steigerung des respiratorischen Stoffwechsels und einer stärkeren Ausnützung des Blutes in den Geweben die in den Lungenalveolen enthaltene Luft O-ärmer und CO₂-reicher wird, und die Spannung der Gase in einem für den Gasaustausch ungünstigen Sinne verändert wird. Dementsprechend regelt der normale Organismus seine Atemgröße in einem solchen Verhältnis zum Stoffverbrauch, daß die prozentische Zusammensetzung der Ausatemluft auch bei gesteigertem Stoffwechsel nicht wesentlich geändert wird. Ist die Steigerung des O-Verbrauchs gering, so hinkt die Zunahme der Lungenventilation ihr etwas nach; bei sehr erheblicher Steigerung des Stoffumsatzes durch angestrengte Arbeit wird das gesteigerte Bedürfnis durch die stärkere Ventilation überkompensiert (Smith, Speck, Geppert, Zuntz, Katzenstein), so daß die Ausatemluft sogar reicher an O wird als während der Ruhe (Löwy), und die O-Spannung in den Lungenalveolen trotz des hohen Stoffverbrauchs sogar noch größer sein kann als bei geringem Verbrauch und ruhiger Atmung (s. Löwy, Zuntz¹⁶⁾).

Diese für den normalen Ablauf der Oxydationsprozesse so wichtige Akkommodation der Atemgröße an den Bedarf kommt, wie man annehmen darf, dadurch zustande, daß die durch die Stoffwechselvorgänge veränderte Blutmischung erregende Wirkungen auf die Atemzentren auszuüben vermag (s. S. 34). In ähnlicher Weise führt auch die durch Störungen des Gasaustausches veränderte Beschaffenheit des Blutes eine kompensatorische Steigerung der Lungenventilation herbei.

Die Bedeutung des vermehrten Atemvolumens für die O-Versorgung des Organismus bei behindertem Gaswechsel zeigt sich am klarsten bei der Atmung O-ärmer Gasgemische. So fand z. B. Löwy¹⁵⁾, daß die gleiche O-Spannung

in den Lungenalveolen, wie sie bei einem Gehalt der Atmungsluft von 16,49 % O bei ruhiger Atmung bestand, bei der das Atemvolumen 5,3 Liter in der Minute betrug, bei einem O-Gehalt der Luft von 10,58 % erzielt werden konnte, indem die Atemgröße auf 13,7 Liter in der Minute stieg. Es konnte also hier die durch den geringeren Partiardruck der eingeatmeten Luft erschwerte O-Versorgung des Blutes durch die verstärkte Atmung vollkommen ausgeglichen werden.

Ähnliche Resultate ergaben die Untersuchungen über die Atemgröße bei vermindertem Luftdruck und dadurch verringerter Sauerstoffspannung in der eingeatmeten Luft (Löwy und Zuntz²¹), Tissot²²), Ward²²²), Fuchs²¹⁵)).

Komplizierter gestalten sich die Verhältnisse da, wo die Ursache der behinderten Atmung in einer Ausschaltung von größeren Lungenabschnitten zu suchen ist. Das aus den Lungen abfließende, mangelhaft arterialisierte Blut führt auch hier zu einer stärkeren Erregung des Atemzentrums, die zur Folge hat, daß trotz der Funktionsuntüchtigkeit von großen Teilen der Lunge die Atemgröße keine Einbuße und die Zusammensetzung der Atemluft keine Verschlechterung erleidet, wie dieses Beobachtungen an Lungenkranken ergeben haben. So fand z. B. vor längerer Zeit Geppert²³) bei Emphysematikern trotz der erheblich beschränkten Beweglichkeit des Thorax eine Ventilationsgröße von ca. 10 l pro Minute, die er als normal ansah, die aber, wie Kraus⁸) hervorhebt, schon als abnorm hoch bezeichnet werden muß, da das normale Minutenvolumen bei Erwachsenen nach Löwy und Zuntz zwischen 3,5 bis 8 l schwankt. Alois Pick²⁴) fand bei verschiedenen Krankheiten der Atmungsorgane (Tuberkulose, Pneumonie, Pleuritis, Bronchitis, Lungenschrumpfung), in Übereinstimmung mit den älteren Angaben von Hannover⁴) und Conrad Möller⁵), Werte für die Atemgröße, die normal oder übernormal waren; ebenso in neuerer Zeit Winternitz²⁵) bei vorgeschrittener Tuberkulose. Die Resultate der Tierexperimente stehen damit in Einklang: bei künstlich erzeugten Pneumonien fand Löwy²⁶) ein gesteigertes Atemvolumen; ähnliche Ergebnisse erhielten Gréhant und Quinquaud²⁷). Thoma und Weil³²) fanden, daß bei Kaninchen, bei denen sie pleuritische Ergüsse oder geschlossenen Pneumothorax erzeugten, der Gaswechsel nur wenig von der Norm abwich, wenn nur die Störungen gewisse Grenzen nicht überschritten. Sackur²⁸) fand, daß nach Ausschaltung einer Lunge durch Anlegung eines offenen Pneumothorax die Atemgröße unverändert blieb. Harley²⁹), sowie in neuerer Zeit Sauerbruch³⁰) gelangten zu den gleichen Resultaten.

Die normale oder selbst übernormale Atemgröße bei Ausschaltung größerer Lungenabschnitte setzt nun natürlich eine übermäßig starke Ventilation der an der Atmung beteiligten Abschnitte voraus, und so entspricht auch die Zusammensetzung der Ausatemungsluft in solchen Fällen dem Verhalten bei Hyperventilation, d. h. sie ist O-reicher und CO₂-ärmer als normal. Eine genügende Arterialisierung des zum Herzen zurückströmenden Blutes kann hier aber — wie namentlich Geppert ausgeführt hat — durch die Hyperventilation allein, d. h. wenn wir von der gleichzeitig eintretenden Beschleunigung des Blutstromes absehen, nicht erreicht werden, denn dieses Blut stellt ein Gemenge des in den übermäßig atmenden Teilen der Lunge arterialisierten Blutes mit dem Blute dar, das unarterialisiert aus den Lungenabschnitten fließt, die an der Atmung nicht teilgenommen haben. Eine übermäßige Ventilation der Lunge aber kann zwar eine stärkere Abgabe von CO₂

bewirken, doch nicht eine erhebliche Mehraufnahme von O. Denn da das Hämoglobin in der Lunge sich schon bei der normalen O-Spannung in der Alveolarluft (s. S. 479 Anm.) nahezu vollständig mit O sättigt, so kann der verhältnismäßig geringe Zuwachs der alveolaren O-Spannung, wie er durch die Überventilation bewirkt wird, die O-Aufnahme ins Blut nicht mehr wesentlich erhöhen. Das geht auch sehr deutlich aus Versuchen von Bohr und Halberstadt³¹⁾ hervor, die den Einfluß der verstärkten Ventilation auf den Gasaustausch unter Ausschluß des komplizierenden Einflusses der Blutzirkulation dadurch prüften, daß sie den Gaswechsel bei Variation der Atemgröße in jeder Lunge für sich untersuchten, während beide Lungen von demselben Blute durchströmt wurden.

Kann aber die Erhöhung der O-Aufnahme in den besser ventilerten Teilen der Lunge nur gering sein, so reicht sie auch nicht aus, um die ausbleibende Arterialisierung des Blutes auszugleichen, das durch die aus der Atmung ausgeschalteten Lungenabschnitte geflossen ist. So ergibt sich denn, daß in solchen Fällen selbst eine über die Norm gesteigerte Atemgröße nicht immer genügt, um die Atemstörung zu kompensieren. Es fällt dann eine um so größere Aufgabe den anderen kompensatorischen Einrichtungen zu.

Anders gestalten sich natürlich die Verhältnisse, wenn bei der Ausschaltung eines Lungenabschnittes aus der Respiration auch gleichzeitig die Blutzirkulation durch diesen Lungenabschnitt aufhört. Dann fällt die Beimengung des nicht arterialiserten Blutes zum Lungenvenenblute fort, und es kann der Einfluß der Lungenventilation voll zur Geltung kommen. Dieser Umstand erklärt es vielleicht zum Teil, daß bei ausgedehnter Zerstörung und Einschmelzung von Lungenparenchym die Dyspnoe geringer zu sein pflegt als bei akuten Infiltrationen der Lunge (s. S. 480).

Auch bei Herzkranken führt die starke Erregung der Atemzentren durch die veränderte Zusammensetzung des Blutes und die „Reaktion des Atemzentrums auf gesteigerte Erregungsbedingungen aus der Zirkulation“, wie Fr. Kraus³³⁾ sich ausdrückt, zu einer Zunahme der Ventilationsgröße durch Vertiefung und Beschleunigung der Atmung. Trotz der günstigeren Spannungsverhältnisse der Gase in den Lungenalveolen, die hierdurch herbeigeführt werden, kommt es aber auch hier nicht immer zu einem ausreichenden Gasaustausch, offenbar infolge der Veränderungen in den Lungen, die die Störung der Blutzirkulation zur Folge hat.

Siebeck fand die Kohlensäurespannung in der Alveolarluft bei Herzkranken in dekompenziertem und kompensiertem Zustande herabgesetzt. Er deutet diesen Befund dahin, daß bei der kardialen Dyspnoe eine Hyperventilation stattfindet, die nicht durch die Kohlensäure des Blutes ausgelöst wird. Porges, Leimdörfer und Markovici fanden bei Dyspnoe infolge von Erkrankung der Atemorgane, ebenso wie bei Herzkranken die Kohlensäurespannung bald erhöht, bald normal, bald herabgesetzt; sie bringen dieses mit dem Verhalten der Blutalkaleszenz (vgl. S. 469) und der Wirkung des Sauerstoffmangels in Beziehung.

b) Die Atmungsart.

(Tiefe, Frequenz und Rhythmus der Atmung.)

Eine Steigerung der Atemgröße kann sowohl durch Zunahme der **Atemtiefe**, d. h. des Volumens des einzelnen Atemzuges, wie durch eine Zunahme der **Atemfrequenz**, d. h. der Zahl der Atemzüge in der Zeiteinheit, herbei-

geführt werden. In vielen Fällen erstreckt sich die Veränderung der Atembewegungen auf beides. Dem Sprachgebrauch nach bezeichnet man beide Arten der verstärkten Lungenventilation als „**Dyspnoe**“, doch wird es immer mehr üblich, diesen Ausdruck für die angestrengte vertiefte Atmung („**Bathypnoe**“) zu reservieren und die beschleunigte Atmung als „**Tachypnoe**“ oder „**Polypnoe**“ davon zu unterscheiden. Beides wird auch unter der Bezeichnung „**Hyperpnoe**“ zusammengefaßt.

Sowohl die Vertiefung wie die Beschleunigung der Atmung wirken auf die Zusammensetzung der Alveolarluft in gleichem Sinne, doch ergeben sich im einzelnen wesentliche Unterschiede, die bald die eine, bald die andere Modifikation der Atembewegungen als das zweckmäßigere Ausgleichsmittel bei krankhaften Störungen erscheinen lassen. Zunächst leistet eine bestimmte Steigerung der Atemgröße durch Vertiefung der Atmung für die Verbesserung der Gasspannung in den Alveolen mehr als eine gleichgroße Zunahme der Ventilationsgröße durch die Erhöhung der Atemfrequenz. Es liegt dieses an der Wirkung des durch die zuführenden Luftwege gebildeten „schädlichen Raumes“ (siehe S. 485), der es bedingt, daß bei der flacheren Atmung ein geringerer Anteil der geatmeten Luftmenge in die Lungenalveolen eindringt. Bleiben bei einer Atemgröße von 5 l in der Minute und 10 Atemzügen 10 mal 140 ccm in den Luftwegen zurück, so gehen bei der gleichen Atemgröße und 20 Atemzügen 20 mal 140 ccm für den Gasaustausch verloren. Es dringen also von der geatmeten Luftmenge im ersteren Falle 3600 ccm, in letzterem nur 2200 in die Lungenalveolen ein. Für eine gleich wirksame Erneuerung der in den Alveolen enthaltenen Luft bedarf es daher bei frequenter und flacherer Atmung eines größeren Atemvolumens als bei langsamer und tiefer Atmung (Löwy¹⁵⁾¹⁶⁾, Siebeck).

Dazu kommt noch, daß bei der ungleichmäßigen Verteilung der respiratorischen Dehnung auf die verschiedenen Lungenteile (siehe S. 509) bei tiefer Atmung auch solche Lungenläppchen an der Atmung teilnehmen, die bei flacher Atmung nicht genügend ventiliert werden. Darauf bezogen es Geppert und Zuntz, daß das arterielle Blut bei flacher Atmung nur 90 bis 95 % der O-Menge enthält, die es bei tiefer Atmung aufnehmen kann.

Eine besonders günstige Wirkung der vergrößerten Atemtiefe erblickt Dreser³⁴⁾ darin, daß nach einer vertieften Expiration weniger Residualluft in den Lungen zurückbleibt, wodurch die Verbesserung der Lungenluft durch die folgende tiefe Inspiration sehr viel wirksamer ausfällt. Infolgedessen ermöglicht eine Zunahme der Atemtiefe selbst bei verringerter Atemgröße noch einen hinreichenden Ventilationseffekt. Es muß indessen noch dahingestellt bleiben, wieweit dieser Vorteil einer vertieften Expiration durch die Verkleinerung der Atemfläche und die Einwirkung auf die Blutzirkulation (s. S. 515) wieder aufgehoben werden kann. Tatsache ist, daß die Vertiefung der Atmung in der Regel weniger durch eine ausgiebigere Expiration als durch eine Verstärkung der Inspiration zustande kommt (s. S. 497). Nur wenn die Inspiration behindert ist, kann allein durch eine kompensatorische Vertiefung der Expiration eine ausreichende Lungenventilation bewirkt werden (Treves³⁵⁾).

Hofbauer und Holzknecht³⁶⁾ gelangen sogar auf Grund ihrer Untersuchungen mit Röntgenstrahlen zu dem Schlusse, daß in der Regel die Vertiefung der Atmung nur durch die Inspiration bestritten wird, während die Expiration dabei nicht nur nicht verstärkt wird, sondern bisweilen noch

hinter der Norm zurückbleibt. Auch die Beobachtungen von Bohr³⁸⁾³⁹⁾, der gezeigt hat, daß überall da, wo die Anforderungen an die Respiration der Lunge größer werden, auch eine „Vergrößerung der Mittelkapazität“ zustande kommt (s. S. 515), sprechen dafür, daß zum mindesten die Verstärkung der Inspiration zu der Vertiefung der Atmung viel mehr beiträgt als die Zunahme der Expiration. Wie dem auch sei, das eine ist jedenfalls sicher: mag die Vertiefung der Atmung mehr durch Verstärkung der Inspiration oder durch gleichmäßige Verstärkung der In- und Expiration zustande kommen, bei jeder Zunahme der Atemtiefe muß in noch höherem Maße als die Ventilationsgröße die für die stärkere Ventilation erforderliche Kraftleistung der Atemmuskulatur ansteigen. Denn je stärker bereits die Lunge ausgedehnt ist, um so schwerer wird eine weitere Vergrößerung ihres Volumens. Einmal nimmt der Dehnungskoeffizient der Lunge und des Thorax mit der Dehnungsgröße zu (Tendeloo⁴³⁾), d. h. die durch die elastische Spannung der Lungen- und Brustwandungen gegebenen Widerstände wachsen bei zunehmender Atemtiefe in größerem Maße als das Lungenvolumen, und zweitens wird auch die zur Erreichung eines entsprechend stärkeren lokomotorischen Effektes nötige Steigerung der Muskelleistung um so größer, je stärker die Verkürzung ist, die die bei der Inspiration tätigen Muskeln bereits erfahren haben.

Durch die stärkere Inanspruchnahme der Muskelkräfte und elastischen Widerstände bei der vertieften Atmung werden also ihrer Wirksamkeit gewisse Grenzen gezogen. Wo diese überschritten werden, da kann eine weitere Steigerung der Lungenventilation nur noch durch eine Erhöhung der Atemfrequenz erreicht werden. Wieweit im einzelnen Falle der eine oder andere Modus für die Erfüllung der Bedürfnisse des Organismus zweckentsprechend herangezogen wird, regelt sich bei pathologischen Störungen der Atmung in ähnlicher Weise wie im normalen Organismus bei steigenden Anforderungen an den Gaswechsel nach den mechanischen Verhältnissen, die sich aus der Natur der Atemhindernisse und der besonderen Beschaffenheit der bei den Atembewegungen beteiligten Organe ergeben. An diese Verhältnisse den Atemmechanismus anzupassen, ist die hauptsächlichste Aufgabe der Nervenreize, die wir als Regulationsmittel der Atmung kennen gelernt haben.

Werden bei einem gesunden Menschen die Ansprüche an den respiratorischen Gasaustausch durch vermehrte Muskelarbeit erhöht, dann nimmt in der Regel zunächst die Tiefe der einzelnen Atemzüge zu. Erst wenn die Ansprüche übermäßig gesteigert werden oder Ermüdung sich einstellt, kommt eine Zunahme der Atemfrequenz hinzu. Diese letztere tritt nur dann von Anfang an in Vordergrund, wenn die besondere Art der Arbeit durch die körperliche Haltung, die sie notwendig macht, oder durch die anderweitige Inanspruchnahme bestimmter bei den Atembewegungen beteiligten Muskelgruppen eine stärkere Erweiterung des Thorax erschwert.

Die normale Anpassung des Atmungsmodus an die besonderen Verhältnisse der Bewegungsorgane zeigt sich auch darin, daß bei einer Arbeit, die, wie das Drehen einer Kurbel, das Hämmern oder dergleichen, rhythmische körperliche Bewegungen erfordert, die nicht in jeder Phase für die verschiedenen Phasen der Respirationsbewegung gleich günstig sind, sich die Atemfrequenz vollkommen mit dem Rhythmus der Körperbewegungen in Übereinstimmung setzt (Speck⁴⁴⁾, Löwy⁴⁵⁾).

Unter pathologischen Verhältnissen tritt die zweckmäßige Anpassung

des Atemmechanismus an die gegebenen Verhältnisse in besonders deutlicher Weise in dem gegensätzlichen Verhalten hervor, das die Atembewegungen bei Verengung der Luftwege einerseits und der Verkleinerung der Atemfläche andererseits zeigen. Ist das Eindringen der Luft durch eine Kehlkopf- oder Trachealstenose erschwert, so ermöglicht nur eine langsame und vertiefte Atmung eine ausreichende Ventilation der normal erweiterungsfähigen Alveolen. Vermag nur ein Teil der Lunge die eingeatmete Luft aufzunehmen, so gewährt eine übermäßige Ausdehnung des Thorax einen geringeren Vorteil als eine häufigere Erneuerung der Luft, die es den atmenden Lungenteilen möglich macht, einen regeren Gasaustausch zu unterhalten. Ebenso muß die Erhöhung der Atemfrequenz da in Anspruch genommen werden, wo schmerzhaft Affektionen der Brust oder übermäßiger, durch die Dehnung der Lunge hervorgerufener Hustenreiz oder aber eine abnorme Starre des Thorax einer Vertiefung der Atmung Hindernisse entgegenstellen.

Für das Zustandekommen der Anpassung bietet sich hier zunächst eine plausible Erklärung im Sinne der Hering-Breuerschen Selbststeuerungstheorie durch die Einwirkung der vom Lungenvagus und den sensiblen Nerven der Atemmuskulatur und des Thorax (siehe oben S. 461) vermittelten Reflexe: Die langsamer zustande kommende Füllung und Dehnung der Lunge bei den Stenosen der Luftwege löst den inspirationshemmenden Reflex später aus als in der Norm, während bei einer Ausschaltung von größeren Abschnitten der Lunge oder einer durch entzündliche Prozesse gesteigerten Empfindlichkeit der sensiblen Nervenendigungen schon eine geringere Luftmenge ausreicht, um die durch die Lungendehnung auslösbaren expiratorisch wirkenden Kräfte mobil zu machen.

In Wirklichkeit kommen aber wohl noch viel kompliziertere Einwirkungen bei der Regulation des Atemmodus unter krankhaften Verhältnissen zur Geltung. Veränderte Leistungsfähigkeit der verschiedenen, bei der Atmung beteiligten Muskelgruppen, veränderte Beweglichkeit und Elastizität der Thoraxwandungen, krankhafte Veränderungen benachbarter oder auch entfernter Organe, namentlich auch die verschiedenen Wirkungen der tieferen oder flacheren Atmung auf die Blutzirkulation können zum Teil durch Vermittelung der mannigfachen, die Atmung beeinflussenden zentripetalen Erregungen (S. 460 ff.), zum Teil durch bewußte und unbewußte Einwirkungen höher gelegener nervöser Zentren, auf Tiefe und Frequenz der Atmung ihren Einfluß ausüben.

Morawitz und Siebeck fanden, daß die Vertiefung der Atemzüge, ebenso wie die Einstellung auf eine erhöhte Mittellage der Lunge (s. S. 517), wie sie bei Verengung der Luftwege beobachtet werden, unabhängig von der Gasspannung in der Alveolarluft, wie von dem Gasgehalt des Blutes zustande kommt. Bei einem plötzlichen Eintreten oder Aufhören einer Stenose der Trachea erfolgt die Änderung der Atmung augenblicklich, so rasch, daß von einem Wirksamwerden eines chemischen Reizes nicht die Rede sein kann.

Auch die Natur und die Intensität der im Einzelfalle wirkenden normalen oder pathologischen Atemreize, wie der von mannigfachen anderen Momenten abhängige Erregbarkeitszustand der Atemzentren kann auf den Atmungsmodus einwirken. Im allgemeinen scheint die größere Intensität der Reize zu einer Vertiefung der Atmung zu führen, die Steigerung der Erregbarkeit zu erhöhter Frequenz. So kommen z. B.

unabhängig von den Bedürfnissen des Gaswechsels Änderungen in der Frequenz der Atmung durch Änderungen der Erregbarkeit der Atemzentren zustande, wie bei der Tachypnoe der Nervösen und Hysterischen und der Oligopnoe bei schweren Hirnaffektionen, und Änderungen in der Tiefe der Atmung durch Reizwirkungen von abnormer Intensität, wie bei der vertieften Atmung der Urämischen, beim Coma diabeticum und manchen anderen Vergiftungen.

Bleibt bei unzureichendem Gasaustausch sowohl die Vertiefung wie die Beschleunigung der Atmung aus, so weist dieses auf eine Herabsetzung der Erregbarkeit der Zentralorgane oder eine Schwächung der Muskelkräfte hin, die durch die drohende absolute Ateminsuffizienz die höchste Gefahr für das Leben bedingen können.

Von dem Zustand der Erregbarkeit der nervösen Zentralorgane sind vor allem auch die Anomalien im **Rhythmus der Atmung** abhängig, wie sie sich zunächst im Auftreten einer unregelmäßigen Atmung bei entzündlichen und raumbeengenden Erkrankungen des Schädelinneren (Meningitis, Hirnblutungen, Hirntumoren), sowie bei gewissen schweren Infektionen und Intoxikationen, namentlich auch der urämischen, cholämischen und diabetischen Autointoxikation, bemerkbar machen können.

Ein besonderes Interesse haben jene eigentümlichen Änderungen des Atemrhythmus in Anspruch genommen, die man unter der Bezeichnung des „intermittierenden“ oder **periodischen Atmens** zusammenfassen kann. Hierher gehört zunächst das von dem Dubliner Arzte Cheyne¹⁹⁷⁾ beschriebene, von Stokes¹⁹⁸⁾ besonders bei fettiger Entartung des Herzmuskels beobachtete, nach diesen Autoren benannte **„Cheyne-Stokessche Atemphänomen“**. Nur als eine Abart dieses Phänomens ist wohl das von Biot¹⁹⁶⁾ geschilderte, nach ihm als „Biotsches“ oder wegen seines häufigen Vorkommens bei Meningitis auch als „meningitisches“ bezeichnete Atmen anzusehen. Das Wesentliche bei diesen Atmungsarten ist das Auftreten von deutlich ausgesprochenen Pausen, die mehrere Sekunden, bis zu $\frac{1}{2}$ Minute und darüber dauern können. Beim eigentlichen Cheyne-Stokesschen Atmen beginnt nach der Pause die Atmung mit ganz flachen oberflächlichen Bewegungen, die allmählich an Tiefe zunehmen und schließlich in heftige dyspnoische Atembewegungen übergehen, um dann nach einer Weile wieder allmählich an Intensität abzunehmen und ganz zu erlöschen. In weniger ausgesprochenen Fällen kommt es zu einem periodischen An- und Abschwollen der Atemtiefe ohne deutliche Atempause. Bei dem Biotschen Atmen ist die Periodizität zwar auch zu erkennen, aber die Pausen treten nicht immer ganz regelmäßig ein, und die Atmung setzt nach der Pause oft gleich mit normaler oder sogar mit verstärkter Intensität ein, um nach einer Reihe von Atemzügen unvermittelt wieder in eine Pause überzugehen.

Das typische Cheyne-Stokessche Atmen beobachtet man namentlich bei schweren Affektionen des Gehirns oder bei Erkrankungen der Respirations- oder Zirkulationsorgane, bei denen die normale Ernährung der Atemzentren Schaden leidet, besonders häufig bei Arteriosklerose und bei chronischer Nephritis. Die Störungen in der Funktion der Atemzentren werden häufig begleitet von analogen Störungen in der Funktion anderer nervöser Zentralapparate. So stellt sich nicht selten in der Atempause eine

Neigung zur Somnolenz bis zur tiefsten Bewußtlosigkeit ein, bisweilen begleitet von Zuckungen in den Gesichts-, Arm- und Fingermuskeln, von Pulsverlangsamung und Spannungszunahme in den Arterien. Mit der Wiederkehr der Atembewegungen werden die Kranken wieder wach, und die tiefen dyspnoischen Atemzüge werden oft von Unruhe, Ächzen und Stöhnen begleitet, wobei ein subjektives Gefühl von Atemnot sich einstellt. Die Empfindlichkeit gegen Schmerz kann in der Pause ganz erloschen sein, mit dem Eintritt des Stöhnens kehrt sie wieder, bisweilen erst etwas später als dieses („retardierender Typus“ nach Frugoni²⁰⁹). Die Pupillen werden in der Atempause eng und reaktionslos und erweitern sich wieder mit der Rückkehr der Atmung (Leube²⁰³).

Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Auftreten des periodischen Atmens mit einer herabgesetzten Erregbarkeit der Atemzentren zusammenhängt. Alles, was die Erregbarkeit noch weiter zu vermindern vermag, begünstigt daher auch das Auftreten des Phänomens. So kann die Neigung zum periodischen Atmen sich zunächst besonders beim Einschlafen bemerkbar machen, und nicht selten beobachtet man, wie z. B. bei einem Herzkranken durch eine Morphininjektion das Cheyne-Stokessche Atmen ausgelöst wird. Auch eine mechanische Behinderung der Respiration, z. B. durch Verschließen der Nasenlöcher, kann in geeigneten Fällen eine periodische Atmung hervorrufen (Frugoni²⁰⁹, Douglas und Haldane²²⁰). Selbst bei gesunden Menschen macht sich bisweilen beim Einschlafen (Mosso²¹², Unverricht²¹³) oder nach körperlichen Anstrengungen, beim Atmen verdünnter Luft (Mosso²⁰⁶, Fuchs²¹⁴, Douglas²²⁰) eine Neigung zum periodischen Atmen bemerkbar.

Über die Art, wie die Periodizität des Atmens zustande kommt, ist viel diskutiert worden. Unzweifelhaft liegen diesen Erscheinungen Schwankungen der Erregbarkeit der nervösen Zentralorgane zugrunde. Traube²⁰², der hierauf zuerst eine Erklärung des Cheyne-Stokesschen Atmens zu begründen suchte, ging zunächst von der Annahme aus, daß den Zuständen, bei denen das Phänomen beobachtet wird, das gemeinsam ist, daß sie mit einer Herabsetzung der Blutzufuhr zur Medulla oblongata einhergehen. Er erblickte in der ungenügenden Sauerstoffversorgung die Ursache der Erregbarkeitsverminderung, die dahin führe, daß in einem gegebenen Moment der normale physiologische Reiz nicht mehr ausreicht, um eine Atembewegung auszulösen. Setzt nun infolgedessen die Atmung aus, so wird das Blut stärker venös, und der Atemreiz steigert sich, bis ihm auch das weniger erregbare Atemzentrum nicht mehr zu widerstehen vermag. Treten nun wieder Atembewegungen ein, so wird das Blut arterialisiert und der Atemreiz so weit vermindert, daß er schließlich von neuem wirkungslos bleibt.

Gegen diese ursprüngliche Lehre von Traube hat nun namentlich Filehne²⁰⁴) geltend gemacht, daß sie keine genügende Erklärung dafür gebe warum nach der Verbesserung der Sauerstoffversorgung durch die tiefen, Atemzüge die Erregbarkeit des Atemzentrums nicht wiederhergestellt werde, und warum nun von neuem die Atmung wieder aussetze. Filehne selbst, der an Kaninchen, die sich in tiefer Morphinumarkose befanden, periodische Atmung beobachtet hat, glaubte eine gewisse Beziehung zwischen dieser und den periodischen Schwankungen des Blutdrucks feststellen zu können, und er suchte die Schwierigkeiten der Traubeschen Lehre dadurch zu umgehen, daß er als einen steuernden Faktor bei dem Zustandekommen der Atemperiode die Mitwirkung der Vasomotoren einführte. Das periodische Atmen

trete ein, wenn die Erregbarkeit des Atemzentrums stärker gesunken sei als die des vasomotorischen Zentrums. Wenn nun die Venosität des Blutes in der Atempause nicht ausreicht, um das Atemzentrum zu erregen, so vermag sie noch einen Vasomotorenkrampf zu erzeugen, der zur Hirnanämie führe. Durch diese Anämie komme dann eine Erregung der Atemzentren zustande. Sobald aber durch die nun wieder einsetzende Atmung das Blut arterialisiert wird, lasse der Vasomotorenkrampf nach, und nun genüge der Atemreiz nicht mehr, um das Atemzentrum zu erregen, so daß eine neue Atempause eintritt.

Daß die Annahme einer mangelhaften Sauerstoffversorgung des Atemzentrums als einziger Ursache seiner Erregbarkeitsverminderung für die Erklärung des Cheyne-Stokesschen Phänomens nicht ausreicht, hat Traube selbst später zugegeben. Nimmt man aber nach der modifizierten Traubeschen Theorie¹⁹⁹⁾ an, daß die dem Phänomen zugrunde liegende herabgesetzte Erregbarkeit des Atemzentrums nicht direkt von der Zirkulationsstörung, sondern von mannigfachen anderen Ursachen abhängig ist, so bietet die Erklärung der Periodizität durch die quantitativen Änderungen des Atemreizes in der Atempause und während der Atemperiode nach den Traubeschen Vorstellungen keine größeren Schwierigkeiten als auf dem Umwege der Filehneschen Theorie. Mit letzterer stehen überdies auch einige Untersuchungen nicht im Einklang, die ergeben haben, daß bei Tieren periodische Atmung auch unabhängig von jeder Blutdruckschwankung auftreten kann (Luchsinger²⁰⁶⁾, Langendorff²⁰⁷⁾).

Rosenbach, der namentlich die von Filehne gegebene Erklärung lebhaft bekämpft hat, suchte die Periodizität der Atmung allein durch die abnorme Ermüdbarkeit und Erschöpfbarkeit des Atemzentrums zu erklären, die eine Folge von Ernährungsstörungen und Schädigungen mannigfachster Art sein kann und die dazu führt, daß die funktionelle Anstrengung die Leistungsfähigkeit allmählich aufhebt, eine Ruhepause sie aber wiederherzustellen vermag. Den Schwankungen im Gasgehalt des Blutes schreibt Rosenbach²⁰⁸⁾ eine besondere Bedeutung bei dem Zustandekommen des Phänomens nicht zu.

Die Rosenbachsche Auffassung findet eine gewisse Stütze in dem Umstande, daß ein Zusammenhang von periodischer Tätigkeit mit Ermüdungsvorgängen sich auch auf anderen Gebieten bemerkbar macht, und daß die automatische Funktion der Zentralorgane schon bei dem Zustandekommen der normalen Rhythmizität der Atembewegungen (s. S. 465) eine entscheidende Rolle spielt. Auch gestatten es die Verhältnisse, unter denen eine periodische Atmung beobachtet wird, diese als den Ausdruck einer Ermüdung und Erschöpfung des Zentralnervensystems anzusehen. Doch dürfen wir nicht außer Acht lassen, daß in letzter Linie Ermüdung und Erholung doch nur auf chemische Vorgänge zurückzuführen sind, die von der Blutversorgung und der Sauerstoffzufuhr abhängig, zum mindesten durch diese sehr wesentlich beeinflusbar sind. Mag man daher auch die größere Ermüdbarkeit des Atemzentrums für das wesentliche Moment bei dem Zustandekommen des Cheyne-Stokesschen Atmen ansehen, oder auch mit Unverricht²¹³⁾ die Ursache dieses Phänomens in einer Störung der kortikalen Regulationszentren der Atmung suchen, so wird man doch den Änderungen der Blutbeschaffenheit in dem von Traube dargelegten Sinne eine gewisse Bedeutung nicht absprechen können.

Von neueren Autoren schließen sich Pembrey und Allen²²⁴⁾ ungefähr der Traubeschen Erklärung an. Pari will dagegen, ähnlich wie Rosenbach

das periodische Atmen allein auf die allen Nervenzentren gemeinsame Eigenschaft der Funktionsperiodizität zurückführen, die besonders bei Ermüdung und schlechter Ernährung hervortrete. Im Gegensatz dazu halten Douglas und Haldane²²⁰⁾ die Annahme einer Erregbarkeitsänderung der Atemzentren für überflüssig und glauben das Cheyne-Stokessche Atmen allein durch das periodische Auftreten und Verschwinden der erregenden Wirkung des Sauerstoffmangels auf die Atemzentren erklären zu können.

Beachtenswert ist die Beobachtung von (Frugoni²⁴⁹⁾), daß das periodische Atmen mitunter durch Sauerstoffinhalation beseitigt werden kann.

Man hat gemeint, daß die quantitativen Änderungen des Reizmomentes, wie sie durch die Steigerung oder Verminderung der Venosität des Blutes bedingt werden, wohl das Zustandekommen der Atempause, nicht aber das allmähliche An- und Abschwollen der Atemtiefe zu erklären vermöchten. Geht man indessen von der Ansicht aus, daß die stärkere Venosität des Blutes nur die Erregbarkeit des automatisch tätigen Atemzentrums zu modifizieren vermag, so ist es ohne weiteres begreiflich, daß die Änderung der Erregbarkeit unter dem Einflusse einer Verbesserung oder Verschlechterung der Blutmischung nur allmählich zustande kommen kann. Aber selbst wenn man in dem Gasgehalt des Blutes den direkt wirksamen Reiz erblicken wollte, so ergibt eine einfache Überlegung, daß die Intensität der Reizwirkung auch nur allmählich anwachsen und abnehmen kann, sobald man die Dauer des Blutumlaufs und die Größe des Ventilationsquotienten (s. S. 485) genügend in Rechnung setzt. Traube hat diese Faktoren vernachlässigen können, weil er von der später als irrig erwiesenen Annahme ausging, daß die Erregung des Atemzentrums durch den Kohlensäurereiz des Blutes reflektorisches von der Peripherie her auf den zentripetalen Bahnen der nn. vagi erfolgt. Berücksichtigen wir aber, daß die Wirksamkeit der Blutvenosität bei der Atemregulation nur zur Geltung kommen kann, sobald das Blut mit den Ganglienzellen der Atemzentren in Berührung getreten ist, so dürfen wir nicht außer acht lassen, daß zwischen dem Momente, in dem die Bedingungen für die Arterialisierung des Blutes in der Lunge durch eine Modifikation der Atembewegungen geändert werden, und dem Augenblicke, in dem die dadurch bedingte Änderung im Gasgehalt des Blutes ihre Wirkungen auf das Atemzentrum auszuüben vermag, eine gewisse Zeit vergehen muß. Wenn mit dem Momente, in dem die Erregbarkeit des Atemzentrums so weit gesunken ist, daß der Grad der Blutvenosität nicht mehr ausreicht, um eine Atembewegung auszulösen, die Atmung stockt, so erhält das Atemzentrum zunächst noch eine ganze Weile ein Blut, das durch die vorausgegangenen Atemzüge gut ventiliert worden ist. Jetzt muß erst der Partiardruck des Sauerstoffs in der Alveolarluft so weit gesunken sein, daß das Hämoglobin sich nicht mehr mit Sauerstoff zu sättigen vermag, und dann muß das allmählich immer O-ärmer werdende Blut den Weg von den Lungenkapillaren bis zu den Gehirnkapillaren zurückgelegt haben, ehe hier die Reizstärke so weit anwächst, daß sie den ersten flachen Atemzug auszulösen vermag. Die durch das Einsetzen der Atmung bewirkte Verbesserung des Gasgehaltes des Blutes kommt auch wieder erst eine ganze Weile später dem Atemzentrum zugute. Nach dem ersten flachen Atemzug erhält daher das Zentrum noch geraume Zeit ein Blut von immer zunehmender Venosität, das in der Atempause die Lunge passiert hat. Daher steigt allmählich noch der Atemreiz und damit die Atemtiefe. Erst wenn das durch die ersten Atemzüge etwas besser

ventilierte Blut das Atemzentrum erreicht, beginnt die Reizwirkung nachzulassen, und nun fließt dem Zentrum allmählich das Blut zu, das in der Periode der steigenden Atemtiefe immer besser arterialisiert wurde. Jetzt nimmt daher die Atemtiefe allmählich wieder ab, und die Atmung setzt vollends aus, wenn das durch die tiefen dyspnoischen Atemzüge gut arterialisierte Blut das in seiner Erregbarkeit geschädigte Zentralorgan erreicht hat. Da bei allen Zuständen, bei denen das periodische Atmen aufzutreten pflegt, die Zirkulation meist sehr daniederliegt, so ist anzunehmen, daß die Umlaufsdauer des Blutes, die ja schon in der Norm 50—70 Sekunden beträgt, noch sehr erheblich verlängert ist, so daß es wohl keine Schwierigkeiten hätte, auch die Dauer des An- und Abschwellens der Atemtiefe in der angegebenen Weise zu erklären.

c) Die Atmungskräfte.

Jede stärkere Ventilation der Lunge, mag sie zur Befriedigung von erhöhten Anforderungen des respiratorischen Stoffwechsels oder zum Ausgleich von pathologischen Störungen notwendig sein, setzt eine stärkere Betätigung der **die Atembewegung bewirkenden Kräfte** voraus. Die Intensität der notwendigen Kraftentfaltung steht aber namentlich unter pathologischen Verhältnissen durchaus nicht immer in einem bestimmten Verhältnis zu der geforderten Atemleistung. Denn abgesehen von der Ventilationsgröße wird das Maß der respiratorischen Kraftleistung auch bestimmt durch die Widerstände, die sich der Volumszunahme der Lunge entgegenstellen. Diese können gesteigert sein durch eine mechanische Behinderung des Luftzutritts zu der Lunge, durch Erkrankungen der Brustorgane, die die Ausdehnung der Lunge beeinträchtigen, durch veränderte Elastizitätsverhältnisse der Thoraxwandungen oder Affektionen der Abdominalorgane, die der Volumszunahme der Brusthöhle im Wege stehen.

Je nach der Natur der Ursache, von der die Atemstörung abhängt, und den besonderen mechanischen Verhältnissen, welche diese Störungen begleiten, ist daher für die Erreichung eines bestimmten „respiratorischen Nutzeffektes“ ein sehr verschiedener Grad von „Atemanstrengung“ erforderlich. In der Anpassung der Atemanstrengung an die gegebenen Widerstände zur Erzielung einer bestimmten respiratorischen Wirkung dürfen wir einen der wichtigsten Regulationsmechanismen bei den pathologischen Störungen der Atmung erblicken.

Direkte Untersuchungen über Änderungen des respiratorischen Nutzeffektes der Atemarbeit unter bestimmten Einflüssen sind bis jetzt experimentell nur in bezug auf den Einfluß der Digitalis auf die Respiration von Zerner⁴⁶⁾ ausgeführt worden. Dieser benutzte dabei als Maßstab das Verhältnis der Druckschwankungen im Thorax zu dem geatmeten Luftvolumen. Dreser⁴⁷⁾ suchte durch eine besondere Versuchsanordnung die Arbeitsleistung der Inspirationsmuskeln bei Kaninchen direkt zu messen, um den Einfluß von Heroin auf die Atmung zu verfolgen. Sonst liegen nur einige Berechnungen für den normalen menschlichen Organismus vor⁴⁸⁾: So hat Donders aus der Größe der Thoraxoberfläche, den Druckdifferenzen und der Volumszunahme bei der Atmung die absolute Kraft der Atemmuskulatur mit 200 kg und die Arbeitsleistung bei normaler ruhiger Atmung mit 15 mk in der Minute bestimmt. Löwy ist auf anderem Wege zu ähnlichen Werten gelangt. Zuntz berechnete aus den von Speck und Löwy für die Steigerung des O-Verbrauchs bei verstärkter Atmung ermittelten Zahlen den O-Verbrauch bei normaler Atmung mit 39 ccm, entsprechend 13,7 % des gesamten Ruhebedarfs, und die Arbeitsleistung der Atemmuskulatur mit 26 mk in der Minute, demnach 37000 mk in 24 Stunden. Da bei verstärkter Atmung die Atemanstrengung eine verhältnismäßig viel größere ist --

Zuntz und Hagemann¹¹⁾ fanden, daß der O-Verbrauch für ein Liter mehr gemessener Luft mit zunehmender Atemgröße wächst —, so sind diese Zahlen wahrscheinlich zu hoch. R. Dubois-Reymond⁴⁸⁾ schätzt die 24stündige Atemarbeit in der Ruhe auf etwa 15000 mk. Nur ein sehr kleiner Teil der Totalatemarbeit — nach ten Have⁴⁹⁾ 1,3 % — dient zur Bewegung der Atemluft; der bei weitem größte Teil findet Verwendung zur Überwindung der muskulären Widerstände bei der Bewegung des Thorax. Genauere Untersuchungen über die Arbeitsleistung der Atemmuskulatur und ihr Verhältnis zum Nutzeffekt bei Krankheitszuständen liegen bis jetzt nicht vor. Doch hat Plesch¹¹⁵⁾ bei seinen hämodynamischen Studien die Größe der Atemarbeit zu berechnen gesucht.

Stigler²²⁸⁾ suchte neuerdings die Kraftleistung bei der Inspiration dadurch zu bestimmen, daß er die größte Wassertiefe maß, in der noch unter atmosphärischem Druck stehende Luft eingeatmet werden konnte.

Gesteigerten Anforderungen an die respiratorische Kraftleistung vermag der Organismus zunächst durch eine intensivere Ausnutzung der Reservekraft der bei ruhiger Atmung tätigen Muskeln bis zu einem gewissen Grade zu genügen. Darüber hinaus stehen ihm noch die Hilfskräfte der auxiliären Atemmuskeln zur Verfügung, deren Inanspruchnahme die höheren Grade der „Dyspnoe“ kennzeichnet (s. S. 504).

Nach der von Donders begründeten und allgemein verbreiteten Lehre sind es bei ruhiger normaler Atmung nur die Inspirationsmuskeln, welche die für die Exkursionen des Thorax erforderliche Energie liefern. Ein Teil dieser Energie wird bei der inspiratorischen Erweiterung des Thorax in den Lungen und Thoraxwandungen als elastische Spannkraft aufgespeichert, und diese wird in den Pausen zwischen den rhythmischen Kontraktionen der Inspirationsmuskeln zur Herbeiführung der expiratorischen Ruhestellung des Thorax verwertet. Man bezeichnet demnach die normale Inspiration als „aktiv“, die normale Expiration als „passiv“. Hofbauer¹¹⁷⁾ hat in neuerer Zeit aus dieser Auffassung noch weitere Konsequenzen gezogen, indem er die überwiegende Beteiligung der Inspirationsmuskeln bei jeder Atemvertiefung darauf zurückzuführen suchte, daß nur die Inspirationsbewegung in der Norm unter dem Einfluß des Willens stehe, die normale Expiration aber sich durch Kräfte vollziehe, die dem Einfluß des Willens völlig entrückt sind. Daher führe die Vermehrung des Respirationsbedürfnisses zunächst zu einer stärkeren Erregung der bereits gebahnten Inspiration, während die Luftaustreibung aus den Lungen bei vertiefter Atmung zurückbleibe, weil die Verwendung der Expirationsmuskeln die Heranziehung eines fremden „ungebahnten“ Mechanismus bedeuten würde. Indessen liegen in Wirklichkeit die Verhältnisse etwas komplizierter.

Eine „Ruhelage“ des Thorax in dem Sinne, daß alle Kräfte, die die Stellung des Thorax zu beeinflussen vermögen, vollkommen ausgeschaltet sind, gibt es während des Lebens nicht und auch nach dem Tode erst dann, wenn der Thorax eröffnet ist. Das, was wir als „vitale Ruhestellung“ bezeichnen, ist nur die mit einem Minimum von Muskelanstrengung verbundene **Gleichgewichtslage** der Organe der Brusthöhle und der Brustwandungen.

Zwischen dem Gesamtvolumen der intrathorakalen Organe und der Kapazität des Thorax besteht, wie bekannt, ein Mißverhältnis, welches nach Hermann⁵⁰⁾ dadurch zustande gekommen ist, daß nach der Geburt der Thorax rascher wächst als die Lunge; infolgedessen ist eine vollkommene Ausfüllung des Thoraxraumes durch die eingeschlossenen Organe nur möglich unter Inanspruchnahme der Elastizität sämtlicher intrathorakalen Gebilde, wie auch der der Thoraxwandungen⁵¹⁾. Obgleich nun bereits

Paul Bert die Beobachtung gemacht hatte, daß bei Eröffnung der Brusthöhle nicht nur die Lungen sich retrahieren, sondern auch ein Auseinanderweichen der Thoraxwände zu registrieren ist, und auch Henke und Landerer, sowie auch Donders darauf hingewiesen haben, daß die elastischen Kräfte des Brustkorbes eine inspiratorische Stellung herbeizuführen streben, hat man bis vor kurzem bei der Erörterung der hierbei in Betracht kommenden Verhältnisse fast nur die Elastizität der Lunge im Auge behalten. Erst in neuerer Zeit ist man wieder mehr darauf aufmerksam geworden, daß die in einer Richtung wirkende Spannung der Lunge und der übrigen intrathorakalen Organe der in entgegengesetzter Richtung wirkenden Spannung der Thoraxwandungen und des Zwerchfelles die Wage hält (Rudolf Fick⁵²), Tendeloo⁴³), Graf v. Spee²²⁴)).

Man hat hieraus in Übereinstimmung mit den genannten älteren Autoren den Schluß gezogen (s. Rudolf Fick⁵²)), daß die Federkraft im Beginn der Inspiration diese unterstützt und nur aus extremer Inspirationsstellung in expiratorischem Sinne wirkt. Indessen ist diese auf Grund einseitig anatomischer Betrachtung geäußerte Ansicht nicht ohne weiteres zu akzeptieren. Wie weit im lebenden Organismus die Elastizität der Thoraxwandungen schon bei der Ruhestellung in Anspruch genommen wird, geht aus den anatomischen Beobachtungen noch nicht hervor. Denn abgesehen davon, daß die Elastizitätsverhältnisse der Organe nach dem Tode sich ändern, wird die an der Leiche ausschließlich durch elastische Kräfte bedingte Thoraxstellung im lebenden Organismus noch durch andere Momente wesentlich modifiziert. Vor allem ist hier der Tonus der Atemmuskulatur zu nennen, der, wie der Muskeltonus überall, eine Vorbedingung für das prompte Wirksamwerden der die Muskelkontraktionen auslösenden Reize bildet. Diesem Tonus sind sowohl die Inspirations- wie die Expirationsmuskeln unterworfen.

Ob neben dem Tonus der Atemmuskulatur auch noch der Kontraktionszustand der Bronchialmuskulatur auf die Gleichgewichtslage und das Volumen der Lunge von Einfluß ist, darüber herrscht noch keine vollständige Klarheit⁵³). Reizung dieser durch den Vagus innervierten Muskeln bewirkt intrapulmonale Drucksteigerung und Austreibung von Luft aus der Lunge. Brodie und Dixon wollen auch onkometrisch eine Verkleinerung der Lunge durch Vagusreizung nachgewiesen haben, doch konnte Mac Callum⁵⁴) diese Beobachtung nicht bestätigen, während Prevost und Saloz²²⁵) neuerdings wieder für die Ansicht von Brodie und Dixon eingetreten sind. Wahrscheinlich kommt hierbei weniger eine Verkleinerung der Alveolarräume als eine Verengerung der kleineren Bronchien in Frage.

Auch eine solche auf die Bronchialwandungen einwirkende Kraft könnte im Sinne einer expiratorischen Bewegung wirksam sein; indessen gilt es noch nicht als sicher erwiesen, wie weit eine mit dem Tode nachlassende tonische Kontraktion der Bronchialmuskeln, ein „vitaler Lungentonus“, auf das Volumen der Lunge und damit auf die Gleichgewichtslage des Thorax einwirkt.

Sihle⁵⁵) glaubt die Abnahme der Lungenluft und die Atemdrucksteigerung nach Vagus- wie nach Trigeminusreizung auf stärkere Blutfülle der Lunge beziehen zu müssen (vgl. S. 462).

Jedenfalls sind bei der Erhaltung der Gleichgewichtslage während des Lebens nicht nur elastische Kräfte, sondern auch Muskelkräfte beteiligt,

deren Wirksamkeit sich nach entgegengesetzten Richtungen erstreckt. Bei der vitalen Gleichgewichtsstellung, wie sie in der expiratorischen Ruhelage gegeben ist, überwiegt noch der Tonus der inspiratorischen Muskulatur. Denn mit dem Erlöschen des Muskeltonus nach dem Tode nimmt, wie Gad zuerst am Tiere gezeigt, und Bönniger⁴⁰⁾ es neuerdings für den Menschen bestätigt hat, der Umfang des Brustkorbes ab.

Demnach wirkt der vitale Muskeltonus im entgegengesetzten Sinne wie die Lungenelastizität auf die Thoraxwandungen ein. Ob er ausreichend ist, um den elastischen Zug der Lunge so weit auszugleichen, daß die an der Leiche nachweisbare Anspannung der Thoraxwände nach einwärts während des Lebens überhaupt nicht zustande kommt, läßt sich mit Bestimmtheit nicht sagen. In jedem Falle aber kann eine solche Inanspruchnahme der Thoraxelastizität in der Gleichgewichtslage nur so weit erfolgen, als sie zum Ausgleich der in entgegengesetzter Richtung wirkenden Kräfte nötig ist.

Die Gleichgewichtslage des Thorax ist nun ferner selbst im normalen Organismus durchaus nicht unveränderlich. Schon die Mitwirkung des Muskeltonus bedingt eine Abhängigkeit derselben von dem Eingreifen mannigfacher regulierender Nerveneinflüsse. Dazu kommen noch die mechanischen Einflüsse der verschiedenen Körperhaltungen und -lagen, bei denen die verschiedene Wirkung der Schwerkraft und die sich ändernde Spannung bestimmter Muskelgruppen, ebenso wie der wechselnde Füllungszustand der Abdominalhöhle die Stellung der Thoraxwandungen sehr erheblich verändern können.

Unter pathologischen Verhältnissen kann die Gleichgewichtslage geändert werden durch alle Affektionen, die die Elastizität der Lunge beeinflussen (Lungenemphysem, Lungenschrumpfung, Lungenödem, entzündliche Erkrankungen des Lungenparenchyms), raumbeengend im Thorax wirken (Flüssigkeitsansammlungen in Pleura und Perikard, Pneumothorax und Pneumoperikard, Tumoren usw.), oder zu Veränderungen der Thoraxwandungen führen (abnorme Konfiguration des Thoraxskeletts, Änderungen der Elastizität der Rippenknorpel und Gelenkbänder, veränderte Stellung des Zwerchfells infolge von verändertem Füllungszustand der Abdominalhöhle). Den hierdurch veränderten mechanischen Verhältnissen wird auch der Tonus der Atemmuskulatur angepaßt, und dabei, bald mehr die Tätigkeit der In-, bald mehr die der Expirationsmuskeln in Anspruch genommen, wie es für die Erzielung einer für bestimmte Zwecke besonders günstigen Gleichgewichtslage wünschenswert erscheint.

Im Zusammenhang mit den Veränderungen der Gleichgewichtslage des Thorax stehen auch die Änderungen des mittleren Füllungszustandes der Lungen, über welche später noch gesprochen werden soll (s. S. 515).

Aus der Gleichgewichtslage können die Thoraxwandungen nur durch das Eingreifen von **Muskelkräften** entfernt werden. Wenn die Gleichgewichtslage eine solche ist, daß im Beginn der inspiratorischen Erweiterung die einwärtsgespannten Thoraxwände zunächst in eine Lage zurückgeführt werden, in der ihre elastische Spannung aufhört, so kann auch dieses nur geschehen, indem die elastische Spannung der Lunge entsprechend erhöht wird. Eine wirksame Unterstützung kann daher hierbei die inspiratorische Bewegung durch die Federkraft des Thorax nicht erfahren. Bei der fortschreitenden inspiratorischen Erweiterung hat der Muskelzug außer der immer stärker werdenden Spannung der Lunge auch noch die elastischen Wider-

stände zu überwinden, die die Thoraxwandungen ihrer inspiratorischen Dehnung entgegenstellen. Durch diese elastischen Spannkkräfte wird mit dem Nachlassen des inspiratorischen Muskelzuges eine „passive Expirationsbewegung“ herbeigeführt. Die dadurch herbeigeführte Verkleinerung des Thorax kann aber selbstverständlich nicht über seine Gleichgewichtslage hinausgehen.

Eine Verengerung des Thorax unter die Gleichgewichtslage hinunter kann nur durch das Eingreifen von expiratorisch wirkenden aktiven Muskelkräften erfolgen. Ist dieses geschehen, dann kann auch eine inspiratorische Wirkung der Thoraxelastizität in Frage kommen. Daß nach einer forcierten, durch Muskelkräfte herbeigeführten, aktiven Expiration zunächst eine passive Inspirationsbewegung durch die Federkraft des Thorax hervorgerufen wird, die erst im weiteren Verlauf durch das Eingreifen der Inspirationsmuskeln vertieft wird, ist unbestritten. Wie weit jedoch bei ruhiger normaler Atmung für die Expiration bereits aktive Muskelkräfte in Anspruch genommen werden, darüber herrscht noch keine Einigkeit. Luciani⁵⁶⁾, Aducco⁵⁷⁾ und Rudolf Fick⁵²⁾ haben auf eine Reihe von Tatsachen hingewiesen, die es sehr wahrscheinlich machen, daß dieses bis zu einem gewissen Grade der Fall ist. Doch spricht der Umstand, daß, wie erwähnt, die nach ruhiger Ausatmung zustande kommende vitale Gleichgewichtslage des Thorax im Vergleich mit dem Thoraxumfang an der Leiche noch als eine Inspirationsstellung anzusehen ist, dafür, daß die Tätigkeit der Expirationsmuskeln bei ruhiger Atmung nicht sehr erheblich sein kann.

Was nun die Muskelkräfte betrifft, die die **inspiratorische Erweiterung** des Thorax bewirken, so vollzieht sich diese bei der normalen ruhigen Atmung durch die Wirkung der Rippenheber und die Kontraktion des Zwerchfells. Darüber, wie sich die Leistungen auf die einzelnen hier in Betracht kommenden Muskeln verteilen, gehen die Ansichten etwas auseinander.

Die wirksamste Erweiterung des Thoraxraumes wird jedenfalls durch die **Hebung der Rippen** bewirkt. Infolge des schräg nach vorn abwärts gerichteten Verlaufs der Rippen wird zunächst bei dieser Hebung der dorso-ventrale Durchmesser des Thorax vergrößert. Gleichzeitig findet jedoch bei der Hebung auch eine Drehung der Rippen um eine Achse statt, die durch die Verbindungslinie der beiden zwischen Capitulum und Wirbelkörper einerseits, sowie zwischen Tuberculum und Querfortsatz des Wirbels andererseits gebildeten Gelenke gegeben ist. Diese Achse verläuft an den oberen Rippen mehr frontal, an den unteren mehr sagittal. Infolgedessen bewirkt die Drehung der Rippen in den oberen Partien des Thorax eine, infolge der geringen Exkursion der obersten Rippen nicht sehr erhebliche, Vergrößerung hauptsächlich des sagittalen Durchmessers des Thorax, während die Drehung der unteren Rippen neben einer stärkeren Zunahme des sagittalen Durchmessers auch noch eine Vergrößerung des transversalen Durchmessers zur Folge hat, die nach den unteren Abschnitten des Thorax hin immer stärker wird (s. Keith⁶¹⁾).

Bei normaler, nicht übermäßig angestrenzter Atmung wird die Hebung der Rippen fast ausschließlich durch die *M. intercostales externi* bewirkt, die von hinten oben nach vorn unten verlaufen. In gleichem Sinne wirken die *M. intercartilaginei*, die zwischen den nach vorn aufsteigenden Rippenknorpeln von vorn oben nach hinten unten verlaufen. Die vielfach umstrittene Wirkung dieser Muskeln ist durch die Untersuchungen von Martin und

Hartwill⁵⁸⁾, Bergendal und Bergmann⁵⁹⁾, Rudolf Fick⁵²⁾ sichergestellt. Die Arbeitsleistung dieser Muskeln genügt nach den Berechnungen von Ed. Weber, A. Fick und Weidenfeld⁶⁰⁾, um die bei ruhiger Atmung notwendigen Thoraxexkursionen zu bewirken, da schon eine Auswärtsbewegung der Rippen um 2,5 mm eine Volumszunahme des Thorax um 500 ccm herbeiführen kann.

Plesch²²⁶⁾ ist der Ansicht, daß es bei der Wirkung der Interkostalmuskeln darauf ankommt, ob die oberen oder die unteren Rippen zuerst fixiert sind. Im ersteren Falle wirken die Interkostalmuskeln inspiratorisch, im zweiten expiratorisch. Bei der Einatmung erfolge die Erweiterung des Thorax „quasi in einer peristaltischen Welle“, die sich von oben nach unten fortpflanzt; bei der Expiration verlaufe die Welle in umgekehrter Richtung.

Gegen die Wirkung der Interkostalmuskeln steht die Wirkung der *M. scaleni*, die bei tieferer Atmung, namentlich bei Frauen, bei der Hebung der Rippen schon unter normalen Verhältnissen mitwirken können, sehr erheblich zurück. Sie leisten nach Rud. Fick bei der Rippenhebung höchstens $\frac{1}{6}$ von der Arbeit, die die *Intercostales externi* zu leisten vermögen.

Die sogenannten *Levatores costarum* können nach den Untersuchungen von Ebner und Beau⁶²⁾ nicht als Inspirationsmuskeln angesehen werden, da sie überhaupt nicht imstande sind, die Rippen zu heben. Sie dienen nur den Bewegungen der Wirbelsäule.

Wie weit der *Serratus posticus superior*, der seinem Verlauf nach als Rippenheber anzusehen ist, schon bei der normalen Atmung tätig ist, läßt sich bei seiner verborgenen Lage schwer feststellen.

Die Beobachtungen über die **Bewegungen des Zwerchfells** haben in neuerer Zeit durch die radioskopischen Untersuchungen⁶⁴⁾ eine wesentliche Bereicherung erfahren. Doch schließt auch diese Untersuchungsmethode es nicht aus, daß durch die Verschiebungen, die die zur Orientierung dienenden knöchernen Teile des Thorax bei der Atmung erfahren, leicht Täuschungen über den Umfang der Zwerchfellexkursionen verursacht werden können.

Die Vergrößerung des Thorax bei der Zwerchfellskontraktion erfolgt nach allgemein verbreiteter Annahme bei ruhiger Atmung nur zum kleinen Teil durch Tiefertreten des *Centrum tendineum*, welches nicht nur durch die Retraktionskraft der Lunge und den Druck der Abdominalorgane (Hofbauer und Holzknecht³⁶⁾), sondern auch durch seine Verbindungen mit dem Perikard und dem Mediastinum (Wenckebach⁶³⁾) kranialwärts festgehalten wird. In der Hauptsache wird der Thoraxinhalt bei der Zwerchfellkontraktion dadurch vergrößert, daß die in erschlafftem Zustande stark gekrümmten und den Thoraxwandungen zum großen Teil anliegenden muskulösen Teile bei ihrer Kontraktion abgeflacht werden und von der lateralen und dorsalen Thoraxwand abrücken. Durch diese Bewegung, die sich am lebenden Menschen unter günstigen Verhältnissen auch als „Littensches Zwerchfellphänomen“⁶⁵⁾ verfolgen läßt, werden die komplementären Pleuraräume eröffnet, in welche die Lunge hineingezogen wird. Nur bei sehr tiefer Einatmung rückt auch das *Centrum tendineum* des Zwerchfells stärker kaudalwärts. Durch das hierdurch bewirkte Herabsinken des Herzens wird im Inneren des Thorax Raum frei, der zu einer Erweiterung der mittleren und oberen Partien der Lunge Gelegenheit bietet (Keith⁶¹⁾).

De la Camp⁶⁴⁾ ist indessen auf Grund seiner Beobachtungen der An-

sicht, daß bei ruhiger Atmung die inspiratorische Abwärtsbewegung des Zwerchfells sich nur mit geringer Formveränderung vollzieht, daß aber bei tieferer Atmung eine stärkere inspiratorische Abplattung und stärkere expiratorische Krümmung der ihrer Lage nach ungefähr der Parasternallinse entsprechenden Zwerchfellskuppen zustande kommt.

Fick stellt es überhaupt in Abrede, daß die nur $1\frac{1}{2}$ cm betragende Senkung des Zwerchfells bei ruhiger Atmung für die Vergrößerung des Thoraxraumes wesentlich in Betracht komme. Er glaubt, daß die Anspannung des Zwerchfells bei der Inspiration nur insofern von Bedeutung sei, als sie verhindere, daß durch die Thoraxerweiterung das Zwerchfell in den Brustraum hinaufgesaugt werde. Indessen spricht schon die einfache Beobachtung der respiratorischen Bewegungen des Epigastriums, wie sie, wenigstens beim Manne, in der Regel zu erkennen sind, sowie das Verhalten des Zwerchfellschattens am Röntgenschirme dafür, daß die Tätigkeit des Zwerchfells für die normale Atmung nicht ohne Bedeutung ist. Immerhin tritt sie gegen die Wirkung der Rippenheber wesentlich zurück. Nach einer Feststellung von Hultkrantz⁶⁶⁾ ist von der bei ruhiger Atmung einströmenden Luftmenge etwa $\frac{1}{3}$ auf die Wirkung der Zwerchfallkontraktion und $\frac{2}{3}$ auf die Wirkung der Rippenheber zurückzuführen. Zu gleichen Ergebnissen gelangte Plesch²²⁷⁾.

Daß eine Kontraktion des Zwerchfells unbedingt erforderlich ist, damit die Wirkung der Rippenhebung nicht durch eine Ansaugung des Zwerchfells illusorisch wird, geht daraus hervor, daß in der Tat eine inspiratorische Aspiration des Zwerchfells, eine „paradoxe“ Zwerchfellsbewegung, bei Phrenikuskümmung zustande kommen kann (siehe auch S. 513). Doch kommt es auch vor, daß auch bei gesunden Menschen bei willkürlich forcierter thorakaler Atmung das Zwerchfell nicht nur keine inspiratorische Senkung zeigt, sondern sogar bei der Inspiration nach oben gezogen wird und bei der Expiration hinabsteigt, wahrscheinlich als Folge ungenügender Öffnung der Glottis (Bittorf, de la Camp, Hofbauer und Holzknecht). Auf eine solche Art von Atmung sind wahrscheinlich die Beobachtungen von Verstraeten zu beziehen, der in der Abdominalhöhle ein Ansteigen des Druckes bei der Expiration und sein Sinken in der Inspiration beobachtet hat.

Wieweit die Zwerchfellstätigkeit auch noch dadurch zu einer Erweiterung des Thorax beiträgt, daß sie bei der Hebung der unteren Rippen mitwirkt, ist noch nicht sicher entschieden. Die Schwierigkeit liegt hier darin, daß es beim Menschen nicht leicht ist, die Mitwirkung anderer die Rippen hebender Muskeln sicher auszuschließen, und daß die Beobachtungen an Tieren nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen. Duchenne, der zuerst die Erweiterung der unteren Thoraxpartien bei Phrenikuserregung beobachtet hat, führte sie darauf zurück, daß durch die Wölbung der Bauchorgane, besonders der Leber, die Zugrichtung der Zwerchfelfasern so geändert werde, daß die unteren Rippen bei der Zwerchfellkontraktion gehoben würden. Dieser Anschauung schloß sich D. Gerhardt⁶⁷⁾ und in neuester Zeit besonders Wenckebach⁶³⁾ an.

Rudolf Fick⁶²⁾ bekämpft diese auch von Sappey vertretene Anschauung. Er glaubt, daß beim Menschen im Gegenteil die isolierte Kontraktion des Zwerchfells eine Einwärtsbewegung der seitlichen und unteren Thoraxpartien zur Folge habe, die ebenso wie die bei Tieren beobachtete Auswärtsbewegung der unteren Rippen auf die Wirkung des vom Zwerchfell auf die Baucheingeweide ausgeübten Druckes zurückzuführen sei. Infolge dieses Druckes näherte sich der Bauchraum in jedem Falle der Kugelgestalt,

die bei dem verschiedenen Thoraxbau des Menschen und der Tiere durch eine verschiedene Bewegungsrichtung der unteren Rippen erreicht werde.

Tendeloo⁴³⁾ glaubt dagegen, daß gerade die durch die Zwerchfellkontraktion bewirkte intraabdominale Druckerhöhung zu einer Erweiterung der unteren Thoraxabschnitte dadurch führe, daß die dem Druck ausweichenden Bauchmuskeln ihren Insertionspunkt im Brustkasten nach außen mitbewegen. Jedenfalls hängt die Einwirkung des Zwerchfells auf die Form der unteren Thoraxapertur von dem Stand und der Wölbung des Zwerchfells ab, die noch mehr als durch die Beschaffenheit des Thorax und der Brustorgane auch durch das Verhalten der Abdominalorgane beeinflusst werden, wie dieses namentlich auch die Beobachtungen unter pathologischen Verhältnissen ergeben haben (siehe S. 512).

Der Einfluß, den die Lage der Abdominalorgane und der in der Abdominalhöhle herrschende Druck auf den Stand des Zwerchfells ausüben, ist übrigens nicht nur für die Richtung des Zwerchfellzuges an der unteren Thoraxapertur von Bedeutung, sondern erstreckt sich auch auf den Umfang der Zwerchfellexkursionen. Sofern nicht besondere Hindernisse für die Zwerchfellbewegung vorliegen, fallen seine Exkursionen um so größer aus, je höher der expiratorische Stand der Zwerchfellkuppen ist. Auf diesen Umstand führen Hofbauer und Holzknecht³⁶⁾ die Ergebnisse ihrer Beobachtungen über den Einfluß der Körperlage auf den Stand und die Exkursionen des Zwerchfells zurück. Diese haben ergeben, daß die Exkursionen des Zwerchfells in der Rückenlage, bei welcher das Gewicht der Abdominalorgane am stärksten auf dem Zwerchfell lastet, am größten, im Sitzen, wo infolge der Entspannung der Bauchmuskeln die Zwerchfellkuppe den tiefsten Stand zeigt, am geringsten, beim Stehen von mittlerer Größe sind, daß ferner bei Seitenlage die Zwerchfellatmung lediglich von der unteren Zwerchfelloberfläche besorgt wird, während die obere von den respiratorischen Bewegungen fast völlig ausgeschlossen ist.

Auch abgesehen von der Körperlage und den später noch zu besprechenden besonderen Momenten hängt der Umfang, in welchem sich das Zwerchfell an den Atembewegungen beteiligt, von individuellen Verhältnissen mannigfacher Art ab: Angewöhnung, Kleidung, äußeren Umständen usw. Hieraus erklären sich auch schon zum großen Teil die Widersprüche in den Angaben verschiedener Beobachter.

Bei der normalen ruhigen Atmung wird die Leistungsfähigkeit der bisher besprochenen Respirationsmuskeln nur zum geringen Teil in Anspruch genommen. Ihre volle Ausnützung ermöglicht eine selbst für die größten Bedürfnisse des respiratorischen Stoffwechsels vollkommen ausreichende Steigerung der Lungenventilation. Erst wenn die Leistungsfähigkeit dieser Muskeln durch ihre Übermüdung, Erkrankung, durch mechanische Behinderung ihrer Kontraktion oder durch Schwächung des gesamten Organismus beeinträchtigt ist, oder wenn Hindernisse irgendwelcher Art den Gasaustausch ganz besonders erschweren, werden Hilfskräfte zur Verstärkung der Inspiration herangezogen. Als **auxiliäre Inspirationsmuskeln** dienen solche, die in erster Reihe nicht dazu bestimmt sind, den Thorax zu bewegen, sondern nur Bewegungen anderer Körperteile gegen den Thorax zu bewirken. Zu dieser Gruppe gehören schon die Scaleni, die zunächst den Hals beugen, ferner die Sternokleidomastoidei, die den Kopf bewegen, die Serrati antici majores, sowie die Pectorales majores und minores, die den Bewegungen der Arme dienen. Diese Muskeln erlangen die Fähigkeit, bei der Rippenhebung mitzuwirken, erst durch das Eingreifen einer zweiten Gruppe

von Muskeln, durch welche ihre Ursprungsstellen an den anderen Skeletteilen festgestellt werden. Zu dieser zweiten Gruppe gehören daher alle Strecker des Kopfes und der Wirbelsäule sowie die am Schulterblatt ansetzenden Muskeln, wie die Cucullares, die Rhomboidei, Levatores scapulae. Die Strecker der Wirbelsäule tragen übrigens zur inspiratorischen Erweiterung des Brustkorbes noch dadurch bei, daß sie seinen Längendurchmesser vergrößern (Hasse), während den zuletzt genannten Muskeln noch eine besondere Wirkung zugeschrieben wird, die darin bestehen soll, daß sie den Brustkorb vom Druck der oberen Extremitäten entlasten und dadurch die Inspiration erleichtern. Dem gleichen Zwecke dient das Aufstützen der Arme, zu dem an schwerer Atemnot leidende Kranke ihre Zuflucht nehmen.

Auf das Bestreben, die Kräfte der auxiliären Inspirationsmuskeln besser zu verwerten, hat man den Umstand zurückgeführt, daß Kranke, die an den höchsten Graden der Dyspnoe — **Orthopnoe** — leiden, eine aufgerichtete Körperhaltung bevorzugen. Gegen diese allgemein verbreitete Anschauung hat Hofbauer⁶⁸⁾ vor kurzem auf Grund seiner Untersuchungen Bedenken erhoben. Er gelangt zu der Schlußfolgerung, daß es nicht sowohl eine Erleichterung der Inspiration ist, die durch die aufrechte Haltung angestrebt wird, sondern vielmehr eine Förderung der Expiration, die dadurch erreicht wird, daß durch das Abwärtsrücken des Zwerchfels beim Sitzen die elastische Zugkraft der Lunge erhöht wird. Ein besonders wichtiges Argument erblickt Hofbauer in dem Umstand, daß die Orthopnoe erfahrungsgemäß nachts beim Einschlafen am stärksten auftritt. Er erklärt dieses damit, daß der Wachende mit Hilfe der auxiliären Expirationsmuskeln das Ungenügende der elastischen Kraft auszugleichen vermag, während im Schlafen mit Einschränkung der von der Hirnrinde an die willkürlichen Expirationsmuskeln ausgehenden Impulse die Unzulänglichkeit der expiratorischen Kräfte stärker hervortritt.

Bohr und Rubow⁶⁹⁾ erblicken den Hauptvorteil der aufrechten Körperhaltung in der durch die Erhöhung der Mittelkapazität begünstigten Blutzirkulation durch die Lungen (s. S. 515).

Von den expiratorisch wirkenden Kräften ist, wie soeben erwähnt, die **Elastizität der Lungen** neuerdings von Hofbauer noch mehr in den Vordergrund gestellt, als es bisher geschehen ist. Im Gegensatz dazu haben andere Untersucher in neuerer Zeit der elastischen Zugkraft der Lunge nur eine untergeordnete Rolle bei dem Zustandekommen der Expirationsbewegungen zuerkennen wollen. Die Größe dieser Kraft hat man zum Teil durch Messungen des positiven intrapulmonalen Drucks, den die nach Eröffnung des Thorax sich retrahierende Lunge auf die eingeschlossene Luft ausübt (Donders), zum Teil durch Bestimmung des negativen intrapleurale Drucks zu ermitteln gesucht, den man entweder im Ösophagus (Rosenthal⁷⁰⁾, Schreiber⁷¹⁾, Luciani, Emminghaus, Meltzer, Schlippe⁷²⁾), im Herzbeutel (Adamkiewicz und Jakobsohn⁷³⁾) oder direkt in der Pleurahöhle (Frédéricq, Bernstein und Weil, Ewald, Einthoven, Aron⁷⁴⁾, van der Brugh⁷⁵⁾, Bendele²³¹⁾ u. a.) gemessen hat. Auf absolute Genauigkeit können alle diese Bestimmungen nicht Anspruch machen (vgl. namentlich die Bemerkungen von Brauer und Roth⁵¹⁾).

Dasselbe gilt in bezug auf die an herausgenommenen Leichenlungen ausgeführten Untersuchungen von Liebermeister⁷⁶⁾, Böninger⁴⁰⁾ und Romanoff²³⁹⁾. In der Hauptsache haben diese Versuche nur bestätigen können, was schon aus den Beobachtungen von Donders, wie aus den neueren Untersuchungen von van der Brugh⁷⁵⁾

hervorging, daß der Widerstand gegen Lufteinblasungen in die Lunge erst langsam, später aber rascher wächst, und daß die Zunahme des Lungenvolumens beim Wachsen der ausdehnenden Kräfte verhältnismäßig immer mehr zurückbleibt. Im Beginne der Drucksteigerung erweist sich die Volumzunahme der Lungen nur sehr gering, was offenbar darauf beruht, daß an der kollabierten Leichenlunge ein gewisser Druck zur Überwindung der Verklebung der Lumina an den feinsten Bronchien und der partiellen Atelektase des Lungengewebes erforderlich ist.

Die absoluten Werte der an den Leichenlungen ausgeführten Druckmessungen können schon deshalb keine besondere Bedeutung beanspruchen, weil die Elastizitätsverhältnisse der Lunge sich nach dem Tode ändern, wie es schon Donders hervorgehoben hat. Hofbauer, der dieses besonders betont, weist darauf hin, daß Traube⁷⁷⁾ nach weiter Eröffnung der Pleura am lebenden Tiere eine stärkere Retraktion der Lunge beobachtet hat als bei der Eröffnung des Thorax post mortem, und ferner darauf, daß Lichtheim⁷⁸⁾ bei seinen Untersuchungen zu dem Schluß gelangt ist, daß die Elastizität der lebenden Lunge nicht bloß ein Zurückgehen der Lunge auf den Zustand veranlaßt, den diese nach Eröffnung der Pleurahöhle annimmt, sondern daß das Bestreben besteht, darüber hinaus die Lunge völlig auf den fötalen Zustand der Luftleerheit zurückzuführen. Wieweit hierbei allerdings die Wirkung der Absorption der Luft aus den Alveolen oder ein „vitaler Lungentonus“ (s. S. 498) mitspielt, ist noch nicht entschieden.

Sehr erheblich kann allerdings der Unterschied in der Retraktionskraft der lebenden Lunge gegenüber der Leichenlunge nicht sein. Es geht dieses aus Beobachtungen hervor, die am ehesten geeignet sind, einen Anhaltspunkt über die Größe des elastischen Zuges zu gewähren, den die inspiratorisch ausgedehnte Lunge während des Lebens ausübt. Es sind dieses die Beobachtungen über die Höhe der Druckdifferenz, die in der Sauerbruchschen Kammer erforderlich ist, um bei eröffnetem Thorax die Lungen wieder zur vollen Anlegung an die Brustwandungen zu bringen (Sauerbruch³⁰⁾) und den Druck in der Pulmonalarterie auf normaler Höhe zu erhalten (Friedrich⁷⁹⁾).

Brauer⁸⁰⁾ macht zwar den Einwand, daß dieses Verfahren zu hohe Werte geben müsse, weil bei bestehendem Pneumothorax die Brustwandungen nach außen gefedert und der von der Lunge auszufüllende Raum vergrößert ist. Indessen ist es noch fraglich, ob am Lebenden die elastische Anspannung des Thorax nach innen eine große Rolle spielt (s. S. 498). Jedenfalls steht der von Sauerbruch und Friedrich erhaltene Wert von -7 mm Hg mit dem von Donders ermittelten Druck von 6 mm gut im Einklang, obgleich dieser, wie Brauer ausführt, infolge der bei der Lungenretraktion sich vermindernenden elastischen Anspannung etwas zu klein erscheinen muß.

Im Verhältnis zu den intrapulmonalen Druckschwankungen, die bei maximaler Anstrengung der Inspirations- und Expirationsmuskeln erreicht werden, und die nach Donders für die Inspiration -36 bis -74 mm Hg und für die Expiration 82 bis 100 mm Hg*) betragen, erscheint allerdings jene auf der Höhe der ruhigen Inspiration wirkende Zugkraft ziemlich gering. Wenn indessen Böninger meint, daß dieser geringe Druck für die ruhige Atmung des Menschen kaum in Frage kommen kann, so dürfte dieses zu weit ge-

*) Nach Valentin beträgt die maximale inspiratorische Drucksenkung -144 , und die maximale expiratorische Drucksteigerung 256 mm Hg. Stigler²²⁸⁾ (s. S. 497) berechnet die maximale Leistung der Inspirationsmuskeln auf 141 bis 148 mm Hg.

gangen sein, denn die Kraft, die die inspiratorisch gedehnte Lunge bis zur Gleichgewichtslage zurückzuführen hat, braucht ja unter normalen Verhältnissen keine weiteren Widerstände zu überwinden als die Reibungswiderstände der Luft in den Luftwegen, die nach Donders bei ruhiger Atmung nur Schwankungen des intrapulmonalen Druckes zwischen — 1 mm in der Inspiration und 2—3 mm in der Expiration bewirken (s. Sihle⁸¹⁾).

Wahrscheinlich ist der normale intrapulmonale Expirationsdruck noch sehr viel geringer, da bei den angewandten Bestimmungsmethoden Widerstände eingeschaltet und der Druck erhöht wurde (Donders⁸²), Ewald⁸⁴), Aron⁸³)).

H. von Recklinghausen⁸⁵) berechnet aus der Ausströmungsgeschwindigkeit der Luft und dem Querschnitt der Luftwege den Expirationsdruck des Erwachsenen im Maximum:

an den Nasenöffnungen	= 0,014 ccm Wasser
in den Alveolen	= 0,129 " "
an der Bifurkation der Trachea	= 0,109 " "

Beim Neugeborenen wegen der großen Enge der Bronchien
den Druck in den Alveolen = 0,566 ccm Wasser.

Übrigens stellt auch Bönninger keineswegs eine jede Bedeutung der Lungenelastizität für den Respirationsmechanismus in Abrede, nur erblickt er diese Bedeutung in anderen Momenten: einmal ermöglicht die Elastizität der Lunge eine gleichmäßigere Ausdehnung der verschiedenen Lungen-teile bei der Inspiration, andererseits verhindert die elastische Spannung der Lunge die vorzeitige Verlegung der kleinsten Bronchien bei der Expiration, und ist so die Vorbedingung für einen ausreichenden Luftaustritt aus den Alveolen.

Der Umstand, daß die elastische Spannung der Lungen durch die Adhäsion zwischen den beiden Blättern der Pleura getragen wird, wie dieses Samuel West⁸⁶), Tendeloo⁴³) und Brauer⁸⁰) gezeigt haben, daß daher der negative Druck zwischen den Pleurablättern, wie Brauer sich ausdrückt, „kein realer, sondern ein virtueller ist“, kommt für die expiratorische Wirkung des elastischen Zuges nicht weiter in Betracht: durch die Adhäsion wird eben der Zug, den die Lungen ausüben, auf die Brustwand übertragen und dadurch diese aus der inspiratorischen in die Gleichgewichtslage zurückgeführt.

Nach Stoevesandt²³⁰) ist das Vorhandensein einer Klebekraft zwischen den Pleurablättern nicht zu bezweifeln, sie ist aber gegenüber der Lungenelastizität so klein, daß sie praktisch kaum in Betracht kommt.

Wieviel übrigens von der elastischen Kraft der Lunge auf die Dehnung des eigentlichen Lungenparenchyms und wieviel auf die Elastizität der Bronchialwandungen zu beziehen ist, läßt sich nicht sicher entscheiden. Tendeloo weist auf Untersuchungen von Siegenbeek van Heukelom hin, der an Bronchialausgüssen mit Woodschem Metall erhebliche Unterschiede in der Lage und Länge der Bronchien fand, je nachdem die Ausgüsse in In- oder Expirationsstellung ausgeführt wurden, und hebt hervor, daß bei der inspiratorischen Ausdehnung durch Biegung und Torsion der Bronchien eine Summe von potentieller Energie angehäuft wird, die eine nicht zu unterschätzende expiratorische Kraft bildet. Doch sind bei allen Versuchsanordnungen, die zur Bestimmung der elastischen Kraft der Lunge gedient haben, die elastischen Kräfte der Bronchien bereits in jene mit eingeschlossen.

Je stärker die inspiratorische Dehnung des Thorax ist, einen um so größeren Wert erreicht die elastische Zugkraft der Lunge. Donders beobachtete nach extremer Anfüllung der Lunge ein Ansteigen des intrapulmonalen Druckes von 6 auf 30 mm, Hutchinsonson auf 37,6 mm. Bei solchen Werten ist die Bedeutung dieser expiratorisch wirkenden Kraft sicher nicht als gering zu bezeichnen, und so wird durch die Vertiefung der Inspiration auch gleichzeitig eine Steigerung der Expirationskraft bewirkt.

Allerdings ist es sehr wahrscheinlich, daß die expiratorische Wirkung der Lungenelastizität sehr erheblich durch die **elastischen Kräfte der Thoraxwandungen** unterstützt wird, wenn auch direkte Messungen der Thoraxelastizität noch nicht vorliegen (siehe van der Brugh⁷⁵)).

In der Struktur der Thoraxwandungen sind jedenfalls verschiedene Momente gegeben, die das Zustandekommen von elastischen Spannungen bei der inspiratorischen Erweiterung des Thoraxumfangs begreiflich erscheinen lassen. Zunächst kommt die Torsion der Rippenknorpel in Betracht. Wäre das Sternum mit den oberen Rippen in fester Verbindung und von allen übrigen Verbindungen befreit, so müßte bei der inspiratorischen Hebung des vorderen Rippenendes das Sternum mit den Rippen sich um deren Achse drehen und das untere Ende des Sternum sich viel weiter nach vorn bewegen als das obere. Hieran wird es aber durch die knorpeligen Verbindungen mit den übrigen Rippen verhindert, was zur Folge hat, daß die Rippenknorpel bei der Hebung der Rippen eine Torsion erfahren. Weniger erheblich ist wahrscheinlich die bei der Drehung der unteren Rippen um ihre Achse zustande kommende Torsion der Rippenknorpel. Dagegen wird eine starke elastische Spannung noch dadurch bewirkt, daß bei der allseitigen Erweiterung des Thorax durch die Rippenhebung der nach oben offene Winkel zwischen Rippen und Rippenknorpel gewaltsam gestreckt wird. Auch der straffe Bandapparat der zwischen Wirbel und Rippen gelegenen Gelenke leistet bei der inspiratorischen Bewegung einen elastischen Widerstand, der der Expiration zugute kommt.

Gefördert wird die expiratorische Verkleinerung der Thoraxkapazität auch durch die elastische Spannung, die der Bauchinhalt und die Bauchdecken bei der Kontraktion des Zwerchfells erfahren und bei der auch der Druck der Darmgase vielleicht eine besondere Rolle spielt (Aron).

Neben diesen elastischen Kräften kommen aber, wie oben (S. 500) besprochen, bei der Verkleinerung des Thorax auch **expiratorisch wirkende Muskelkräfte**. Das Eingreifen dieser Muskelkräfte braucht nicht erst dann zu erfolgen, wenn der Thorax über die Gleichgewichtslage hinaus verengert werden soll, da auch die expiratorischen Muskeln einem dauernden Tonus unterworfen sind, sondern es kann schon die Dehnung, die sie durch die Inspirationsbewegung erfahren, ausreichen, um eine reflektorische Steigerung ihrer Innervation zu bewirken, und so können sie schon bei der Zurückführung des inspiratorisch erweiterten Thorax zur Ruhelage die Wirkung der elastischen Kräfte unterstützen.

Bei der normalen ruhigen Atmung beschränkt sich diese Muskelwirkung in der Hauptsache auf die Tätigkeit der *M. intercostales interni*, deren Wirkung als Expirationsmuskeln durch die Untersuchungen von Rud. Fick als sichergestellt gelten darf (vgl. S. 501 Plesch²²⁶)). In gleicher Weise wirkt wohl auch noch der *M. triangularis sterni* und *M. serratus posticus inferior*.

Als **auxiliäre Expirationsmuskeln**, die zunächst anderen Aufgaben dienen, aber bei angestrenzter oder behinderter Atmung für die Zwecke der Atmung in Anspruch genommen werden, kommen hauptsächlich die Bauchmuskeln in Betracht — Rectus, obliquus externus und internus, transversus und quadratus lumborum —, die einerseits die Rippen abwärts zu ziehen und andererseits durch den Druck auf die Baueingeweide das Zwerchfell in die Brusthöhle emporzuwölben vermögen. Die großen Kraftleistungen, welche diese Muskeln zu vollbringen imstande sind, und die weit über die Leistung der Inspirationsmuskeln hinausgehen, können allerdings nicht als Beweis dafür angeführt werden, daß sie andauernd bei der Atmung mitwirken, wie dieses einzelne Autoren gemeint haben. Denn in der Hauptsache verdanken sie diese Leistungsfähigkeit ihrer starken Inanspruchnahme bei der Bauchpresse. Immerhin werden diese Muskeln häufig genug willkürlich und reflektorisch zu respiratorischen Leistungen herangezogen, wie vor allem beim Singen, Schreien, Spielen von Blasinstrumenten einerseits, Niesen und Husten andererseits. Unter pathologischen Verhältnissen müssen die Wirkungen der auxiliären Expirationsmuskeln besonders dann eingreifen, wenn entweder bei mechanischer Behinderung des Luftaustrittes aus der Lunge besondere Widerstände bei der Atmung überwunden werden müssen, oder wenn bei Erkrankungen der Lunge oder Veränderungen des Thoraxskeletts unzureichende Leistungen der elastischen Kräfte ausgeglichen werden müssen.

Zu den Hilfskräften, die bei erschwerter Atmung die Lungenventilation fördern, sind auch die akzessorischen oder **konkomitierenden Atembewegungen** zu rechnen, wie sie bei vielen Tieren schon in der Norm die Atembewegungen begleiten, beim Menschen jedoch in der Regel erst bei dyspnoischer Atmung sich einzustellen pflegen. Dahin gehört zunächst das Tieftreten des Kehlkopfs und der Luftröhre, welches namentlich bei erheblichen Verengerungen der Luftwege sich einzustellen pflegt und zum Teil durch den Tiefstand des Zwerchfells, zum Teil durch die Einwirkung des Luftdruckes zustande kommt. Auch die inspiratorische Erweiterung und expiratorische Verengung der Stimmritze stellt sich bei den meisten Menschen erst bei forcierter Atmung ein, doch können nach Semon diese Bewegungen etwa bei $\frac{1}{6}$ der Menschen auch schon bei ruhiger Atmung wahrgenommen werden. Die inspiratorische Erweiterung der Nasenflügel stellt sich erst bei starker Dyspnoe ein (Mink²³³); zu ihr gesellen sich bei höchster Atemnot namentlich auch bei den finalen Atemzügen in der Agone ein inspiratorisches Aufsperrn des Mundes, sowie andere Bewegungen hinzu, die geeignet sind, den Zutritt der Atemluft zu erleichtern.

Den durch die mannigfachen oben besprochenen elastischen und anderen Muskelkräfte hervorgebrachten Veränderungen der Thoraxkapazität folgen die Lungen bei der geringen Dehnungsfähigkeit der übrigen intrathorakalen Gebilde so weit, daß, wie Marey gezeigt hat, die respiratorischen Schwankungen der Thoraxkapazität und des Lungenvolumens vollständig gleichen Schritt halten. Das gleiche geht aus den Untersuchungen von van der Brugh⁷⁵) hervor. Doch erfolgt die Ausdehnung der Lunge, entgegen den früher von Donders, Rosenthal und anderen geäußerten Ansichten, durchaus nicht in allen Teilen gleichmäßig, wie dieses besonders Tendeloo⁴³) durch sehr eingehende Untersuchungen und Betrachtungen dargetan hat. Zunächst führt jede örtlich beschränkte Änderung der Raumverhältnisse auch nur zu einer örtlich beschränkten Ver-

änderung der Dehnungsgröße der Lunge, und zwar deshalb, weil jede von einer bestimmten Stelle ausgehende Dehnung einer elastischen Membran sich nur mit abgeschwächter Kraft auf die Umgebung des Angriffspunktes fortpflanzt. Da die Bewegungsgröße des Brustbeines und der Rippen in kranio-kaudaler und dorso-lateraler Richtung zunimmt, so werden die kranialen und paravertebralen Lungenteile weniger gedehnt als die kaudalen und lateralen. Dazu kommt noch, daß die verschiedenen Teile der Lunge der dehnenden Kraft einen verschieden starken Widerstand entgegensetzen. Die in der Umgebung der größeren Bronchien und Gefäße gelegenen oder an dicke Bindegewebssepta oder -stränge grenzenden oder auch die unmittelbar an der Pleura gelegenen Alveolen lassen sich durch die gleiche Kraft weniger vergrößern oder verkleinern als die übrigen Lungenbläschen. Die Dehnbarkeit der verschiedenen Lungenteile ist desto größer, je mehr sie vom Hilus entfernt sind, und auch in jedem einzelnen Lungenläppchen werden die zentralen (peribronchialen und perivaskulären) Bläschen weniger gedehnt als die peripheren. Noch stärkere Unterschiede müssen sich unter pathologischen Verhältnissen geltend machen, wo Veränderungen des Lungengewebes, pleuritische Schwarten oder die Lunge durchsetzende Bindegewebszüge die Dehnbarkeit von einzelnen Lungenteilen beeinflussen können.

Entsprechend den Differenzen in der Dehnungsgröße der verschiedenen Lungenabschnitte und der ungleichmäßigen Verteilung der auf das Lungenvolumen einwirkenden Kräfte, gestalten sich auch die Druckverhältnisse in verschiedenen Abschnitten des Thorax sehr verschieden. Tendeloo weist auf die Versuche von Meltzer hin, der nach der Einführung von Kathetern in das retropharyngeale, und dann weiter in das retroösophageale Gewebe von Kaninchen und Hunden zeigen konnte, daß die respiratorischen Schwankungen des intrathorakalen Drucks in den kranialwärts gelegenen Teilen der Brusthöhle gering sind, weiter kaudalwärts aber mehr oder weniger beträchtlich zunehmen. Diese Angaben von Tendeloo sind durch direkte Messungen von Roth⁵¹⁾ bestätigt.

Auf die Bedeutung, welche diesem Umstande für die Entstehung und Lokalisation gewisser krankhafter Veränderungen in den Lungen zugeschrieben werden darf, werden wir an anderer Stelle noch zurückzukommen haben (s.S. 252).

d) Die Atmungsform.

Die mannigfachen Kräfte, die dem Organismus für die Veränderungen der Thoraxkapazität und des Lungenvolumens zur Verfügung stehen, werden zur Erfüllung einer bestimmten respiratorischen Leistung nicht immer in gleichmäßiger Weise in Anspruch genommen. Es ergeben sich hieraus Verschiedenheiten in der **Form der Atembewegungen**, die zum Teil durch die ungleichmäßige Verteilung der Kraftleistungen auf die einzelnen dem gleichen Zwecke dienenden und in derselben Atmungsphase wirkenden Faktoren bedingt sind, zum Teil in einer ungleichartigen Anspannung der in den verschiedenen Atmungsphasen in Anspruch genommenen Kräfte ihren Ausdruck finden.

Die Differenzen ersterer Art äußern sich in den Verschiedenheiten des sogenannten **Atmungstypus**, von dem man, je nachdem die Volumschwankungen des Thorax mehr durch die Bewegungen des Zwerchfells oder der Rippen bewirkt werden, den abdominalen und den thorakalen (kostalen) Typus

unterscheidet. Allgemein verbreitet ist die auf Hutchinson (1852) zurückzuführende Ansicht, daß die Atmung des Mannes sich nach dem abdominalen, die des Weibes nach dem thorakalen Typus vollzieht. *) Man hat nur darüber diskutiert, ⁸⁹⁾ ob es sich hierbei um eine Wirkung der Kleidung oder um einen phylogenetisch erworbenen sekundären Geschlechtscharakter handelt, der in der Erschwerung der abdominalen Atmung während der Schwangerschaft begründet ist (Sewall und Pollard ⁸⁹⁾, Mosso ⁹⁰⁾ u. a.). Die Schwierigkeit diese Frage zu entscheiden, beruht aber offenbar darauf, daß die Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern keineswegs konstant sind und individuelle Eigentümlichkeiten hier offenbar eine große Rolle spielen (Hultkrantz ⁶⁶⁾).

Eine rein abdominale Atmung gibt es in der Norm auch beim Manne nicht. Es kann eine solche nicht, wie A. Fick ⁸⁵⁾, meinte, daraus erschlossen werden, daß auch beim Manne sich der Thorax, namentlich in den unteren Partien, allseitig erweitert. Dieses könnte auch durch das Zwerchfell allein bewirkt werden (s. oben S. 502). Wohl aber fällt ins Gewicht, daß, wie Luciani ⁹¹⁾ hervorhebt, die reine Zwerchfellatmung, wenn sie willkürlich ausgeführt wird, sehr bald ermüdend wirkt. Auch die pathologischen Beobachtungen bei abnorm rigidem Thorax infolge von Verknöcherungen der Rippenknorpel oder hochgradiger Myositis ossificans, (de la Camp ⁶⁴⁾) Bechterewscher Krankheit (Plesch ²²⁷⁾), zeigen, daß bei Ausschaltung der Rippenheber die Zwerchfellsexkursionen abnorm verstärkt werden, und daß die rein abdominale Atmung eine erschwerte Atmung vorstellt.

Im Schlafe hören, wie Mosso ⁹⁰⁾ gezeigt hat, auch beim Manne die Zwerchfellbewegungen fast ganz auf, und die Atmung nähert sich dem thorakalen Typus.

Andererseits ist auch beim Weibe die Atmung in der Norm nicht rein thorakal, vielmehr lassen sich am Röntgenshirm auch bei ihm in der Regel deutliche Zwerchfellsexkursionen wahrnehmen, wenn sie auch, wie de la Camp ⁶⁴⁾ gemessen hat, durchschnittlich um 2 ccm geringer sind als beim Manne.

Bei willkürlich vertiefter Atmung beteiligen sich die Rippenheber und das Zwerchfell in gleicher Weise bei beiden Geschlechtern.

Eine bestimmte Koordination zwischen den Bewegungen des Zwerchfells und der Rippenheber existiert indessen nicht. Wie es willkürlich leicht gelingt, Brust- und Bauchatmung voneinander unabhängig zu machen (Sewall und Pollard ⁸⁹⁾), so tritt auch eine mehr oder weniger vollständige Unabhängigkeit in der Tätigkeit des Zwerchfells und der übrigen Atemmuskulatur unter pathologischen Verhältnissen sehr häufig hervor.

Am auffallendsten sind in dieser Beziehung die Beobachtungen bei verschiedenen Vergiftungen ⁹²⁾, z. B. das Stillstehen der Brustatmung bei erhaltener Bauchatmung nach Vergiftung mit Spartein (Cushny und Matthews) und mit Narkotin (Laffont). Unverricht beobachtete ein periodisches Aufhören der Thoraxatmung bei ununterbrochener rhythmischer Tätigkeit des Zwerchfells nach Atropinvergiftung. Adducco beschreibt sogar nach Opiumvergiftung eine eigenartige Dissoziation, bei der das Zwerchfell in der Zeiteinheit mehr respiratorische Bewegungen ausführte als die Rippenheber, Murray eine Wirkung des Chloroforms, Impens eine solche des Salmiaks, bei der das Zwerchfell inspiratorische Bewegungen ausführte,

*) Nach Fick ⁸⁵⁾ ist diese Ansicht schon von Boerhaave ausgesprochen worden.

während die Thoraxmuskeln expirierten, und umgekehrt. Ducceschi²³²⁾ beobachtete bei einem Patienten mit einer Bronchialfistel, daß das Zwerchfell sich früher kontrahierte als die Interkostalmuskeln.

Am meisten Aufmerksamkeit hat man denjenigen Änderungen des Atemtypus zugewandt, bei denen die Tätigkeit bestimmter Atemmuskeln durch Krankheitsprozesse ausgeschaltet oder erschwert wird.

Am häufigsten beobachtet man eine **Verstärkung der thorakalen Atmung** infolge von Beschränkung oder Aufhebung der Zwerchfelltätigkeit. Eine solche kann sowohl dadurch bedingt sein, daß das Zwerchfell an seiner inspiratorischen Senkung verhindert ist, während es abnorm hoch steht, wie dadurch, daß durch einen abnormen Tiefstand des Zwerchfells der respiratorische Effekt seiner Kontraktion beeinträchtigt wird. Die Ursache kann in beiden Fällen in Affektionen des Zwerchfells selbst, wie in Erkrankungen der Brustorgane oder in solchen der Bauchhöhle, gegeben sein.

Stillstand des Zwerchfells in expiratorischer Stellung beobachtet man vor allem bei Zwerchfells lähmungen, wie sie durch zentrale, oberhalb des 4. Rückenmarksegmentes lokalisierte Erkrankungen oder durch periphere Läsionen des Nervus phrenicus hervorgerufen werden, oder auch als eine Folge funktioneller Störungen bei Hysterischen vorkommen können.

Von den Affektionen der Brusthöhle sind es namentlich entzündliche Erkrankungen der Pleura und der unteren Lungenabschnitte, die durch die Schmerzen die Zwerchfellsaktion hemmen können. Ferner Verwachsungen der Pleurablätter, die die Entfaltung der komplementären Pleurasinus verhindern. Wenckebach⁶³⁾ macht neuerdings besonders darauf aufmerksam, daß auch bei der Mediastinoperikarditis, infolge der Verwachsung des auch mit dem Zwerchfell fester als sonst verbundenen Herzens mit der vorderen und hinteren Brustwand, die Bewegungen des Zwerchfells behindert werden können. Er erblickt hierin eine der wesentlichsten Ursachen der schweren Kreislaufstörungen bei dieser Affektion.

Die bei der Lungentuberkulose verhältnißmäßig häufig zu beobachtende Störung der Zwerchfellbewegungen (Williamsches Zeichen⁹⁴⁾) kann verschiedene Entstehungsursachen haben. Außer der verringerten Ausdehnungsfähigkeit der Lunge und den Verwachsungen der Pleura hat man hier auch eine Affektion des dicht an der Pleura vorbeiziehenden Nervus phrenicus in Betracht gezogen (de la Camp und Mohr⁹³⁾).

Am häufigsten sind es aber Veränderungen in der Abdominalhöhle, durch welche das inspiratorische Tieftreten des Zwerchfells behindert wird, und zwar entweder durch Raumbeengung, wie bei Meteorismus, Ascites, hochgradiger Fettablagerung, bei Vergrößerungen der Leber und Milz und großen Geschwulstbildungen im Abdomen, oder durch die Schmerzhaftigkeit, die namentlich für eine Beteiligung des Peritoneums bei entzündlichen Erkrankungen charakteristisch ist. Das Auftreten einer rein kostalen Atmung kann daher auch für die Diagnose einer Appendicitis, eines subphrenischen Abszesses und dergleichen von großem Wert sein.

Eine Störung der Zwerchfellsaktion bei abnormem Tiefstand des Zwerchfells kann in sehr seltenen Fällen durch einen Zwerchfellkrampf bedingt sein. Außer der Beteiligung des Zwerchfells beim Tetanus und der Tetanie wäre vielleicht noch der von Duchenne beschriebene isolierte tonische Zwerchfellkrampf zu nennen. Der klonische Zwerchfell-

krampf beim Singultus kommt als Atmungshindernis nur in den höchst seltenen Fällen in Betracht, in denen die Frequenz der Einzelkontraktionen eine exzessive wird. Doch hat man diese bis auf 50, 80, selbst 100 in der Minute steigen sehen und als Ursache besorgniserregender Atemstörungen beschrieben (Bernhardt). Der beim asthmatischen Anfall zustande kommende Tiefstand des Zwerchfells muß als eine Folge der Lungenblähung angesehen werden und beruht nicht, wie Wintrich, Bamberger, Stoerk, Riegel und Edinger gemeint haben, auf einem primären Zwerchfellkrampf (A. Fränkel⁹⁶). Doch werden auch hier durch das Verharren des Zwerchfells in der inspiratorischen Stellung seine Exkursionen gehemmt und die Atmung noch mehr erschwert. Hauptsächlich ist es aber die chronische Lungenblähung, das Lungenemphysem, bei dem durch den Tiefstand und die Abflachung des Zwerchfells die Ausgiebigkeit seiner Bewegungen eingeschränkt wird, was hier um so mehr ins Gewicht fällt, als auch die Exkursionen des Brustkorbes infolge seiner inspiratorischen Stellung und größeren Starre beschränkt zu sein pflegen. Bei längerer Dauer der Störung kommt es in solchen Fällen zu einer Atrophie des Zwerchfells, auf deren Bedeutung beim Lungenemphysem man in neuerer Zeit durch die Anregungen von W. A. Freund besonders aufmerksam geworden ist. Auch beim Pneumothorax und bei großen pleuritischen Exsudaten trägt die durch den Zwerchfelltiefstand beschränkte Beweglichkeit des Zwerchfells wesentlich zu der Erschwerung der Atmung bei (Hofbauer⁹⁷).

Wie hier die Verminderung des von oben wirkenden elastischen Zuges, so kann auch eine Verringerung des von unten wirkenden abdominellen Drucks ein ungenügendes expiratorisches Hinaufsteigen des Zwerchfells und damit einen geringeren Effekt seiner Kontraktion bedingen. Wenckebach⁶³), der diese Verhältnisse in neuerer Zeit besonders eingehend beleuchtet hat sieht in der auf diese Weise behinderten Zwerchfelltätigkeit eine der wesentlichsten Ursachen der bei Enteroptose zu beobachtenden Störungen. Er hebt hervor, daß es hierbei nicht sowohl auf die Verminderung des intra-abdominalen Drucks wie auf das Mißverhältnis zwischen dem Umfang der Bauchhöhle und ihrer Füllung ankommt, welches ebenso wie durch eine Erschlaffung der Bauchdecke auch durch ein zu geringes Volumen der Bauchorgane bedingt sein kann.

Die hieraus resultierende stärkere Inanspruchnahme der die oberen Partien des Thorax wölbenden Muskeln neben mangelhafter oder fehlender, mitunter selbst paradoxer Zwerchfelltätigkeit sieht Wenckebach als die Ursache einer besonderen bei der Enteroptose häufigen Thoraxform, die er als „Thorax piriformis“ bezeichnet. Er unterscheidet diese Art von Zwerchfelltiefstand von einer anderen, der bedingt ist durch eine primäre Thoraxanomalie, einen abnorm stark abwärts gerichteten Verlauf der Rippen und eine abnorme Länge des Thorax, und bei der das Zwerchfell trotz seines Tiefstandes in seinen Bewegungen nicht beschränkt ist.

Auf die durch Tiefstand und Abflachung des Zwerchfells veränderte Richtung des bei der Zwerchfellkontraktion auf die unteren Rippen ausgeübten Zuges (siehe S. 502) hat übrigens schon vor einiger Zeit D. Gerhardt⁹⁸) aufmerksam gemacht. Er zeigte, daß in manchen Fällen von Enteroptose auf Phrenikusreizung an Stelle der Erweiterung eine Einziehung der unteren Thoraxpartie erfolgt. Eine solche Einziehung beobachtete Gerhardt auch in Fällen, in denen, wie bei hochgradig inspiratorischem Thorax oder bei starker Volumszunahme des Abdomens durch Ascites, die

unteren Rippen bereits so hoch gezogen waren, daß ihre weitere Hebung durch das Zwerchfell unmöglich wurde. Von den durch erschwerten Luftzutritt zur Lunge verursachten inspiratorischen Einziehungen des Thorax (siehe S. 520) unterscheiden sich nach Gerhardt diese durch das Zwerchfell bewirkten Einziehungen dadurch, daß sie nicht von einem Einsinken der Interkostalräume begleitet sind und bei Unterbrechung der Atmung auf der Höhe der Inspiration nicht, wie jene, allmählich nachlassen.

Die inspiratorische Einziehung der unteren Rippen kommt aber bei Zwerchfelltiefstand durchaus nicht immer zustande, was schon Gerhardt hervorgehoben hat. Wenckebach hat sie in seinen Fällen von Enteroptose stets vermißt. Auch de la Camp spricht nur von einem „annähernd gleichbleibenden unteren Umfang des starren faßförmigen Thorax“. Dagegen hat Wenckebach in manchen Fällen von Enteroptose diejenige Form der rein kostalen Atmung beobachtet, bei der mit der Hebung des Brustkorbes auch das Zwerchfell inspiratorisch mit in die Höhe gezogen wird, und die als „paradoxe Zwerchfellbewegung“ besonders bei der Zwerchfellslähmung zustande zu kommen pflegt (siehe oben S. 502).

Eine besondere Art von **paradoxe Zwerchfellskontraktion** beobachtet man übrigens beim Pneumothorax. Sie kennzeichnet sich im Röntgenbilde durch ein inspiratorisches Ansteigen und ein expiratorisches Tiefortreten des Flüssigkeitsspiegels. Kienboeck⁹⁹⁾, der diese Erscheinung zuerst beschrieben hat und der Ansicht war, daß sie nur bei Pneumothorax mit Exsudatbildung vorkommt, suchte sie dadurch zu erklären, daß entweder die durch das Exsudat belastete Zwerchfelloberfläche nach unten konvex vorgewölbt und daher bei der Kontraktion den Flüssigkeitsspiegel hebt, oder daß durch den Druck der sich kontrahierenden gesunden Zwerchfelloberfläche auf die Baueingeweide eine passive Hebung der erkrankten und als gelähmt zu betrachtenden Hälfte erfolgt. Holzknecht und Hans Curschmann bevorzugten die erstere Erklärung. Auch Hofbauer hält sie für zutreffender, indem er den Ausfall der durch die Lunge ausgeübten Zugkraft für das Phänomen verantwortlich macht. De la Camp⁶⁴⁾ suchte das Zustandekommen dieser Erscheinung experimentell zu verfolgen und führt sie auf eine passive Bewegung der extrem belasteten, aber nicht gelähmten Zwerchfelloberfläche zurück. Arnsperger¹⁰⁹⁾ hält dagegen eine Übertragung des Druckes der gesunden Zwerchfelloberfläche auf die kranke durch Vermittelung der Baueingeweide für wahrscheinlicher.

Deneke weist die gegen diese Annahme von Holzknecht erhobenen Einwände zurück und sucht im Anschluß an die Kienböck-Arnspergersche Auffassung eine Erklärung zu geben, die im wesentlichen darauf hinauskommt, daß die paradoxe Zwerchfellbewegung auf ein inspiratorisches Ansaugen der erkrankten und gelähmten Zwerchfelloberfläche zurückzuführen ist.

De la Camp zeigte dagegen, daß das bei einseitigem Pneumothorax sich paradox bewegende Zwerchfell wieder normale Exkursionen zu machen beginnt, sobald auf der anderen Seite der Thorax eröffnet wird. Eine Lähmung des Zwerchfells könne somit nicht in Frage kommen. Er glaubt vielmehr die passive Hebung der extrem belasteten, aber nicht gelähmten Zwerchfelloberfläche für das Kienböcksche Phänomen verantwortlich machen zu dürfen.

Demgegenüber ist nun zunächst hervorzuheben, daß die paradoxe Zwerchfellsbewegung nicht nur in Fällen von Pneumothorax mit Erguß, sondern

wiederholt auch schon in Fällen beobachtet ist, wo jede Spur von Exsudat gefehlt hat (v. Schrötter¹⁰⁰), Deneke, Bittorf¹⁰¹), Minkowski⁷³⁴)). Dadurch werden alle Erklärungen hinfällig, bei denen die Druckwirkung des Exsudats auf das Zwerchfell eine Rolle spielt. Nach Untersuchungen, die Bittorf¹⁰²) im Laboratorium meiner Klinik ausgeführt hat, entsteht die paradoxe Zwerchfellbewegung jedenfalls durch eine Saugwirkung, die durch die inspiratorische Luftverdünnung der Pleurahöhle ausgeübt wird, wenn der Pneumothorax geschlossen ist, oder nur eine so enge Fistelöffnung besitzt, daß durch diese in der Zeiteinheit weniger Luft durchströmen kann, als der inspiratorischen Vergrößerung des Thoraxraumes entspricht. Das Entscheidende dabei ist der Umstand, daß die kollabierte Lunge beim Pneumothorax der Raumvergrößerung des Thorax nicht so gut folgen kann wie eine normal lufthaltige. Und dieses kommt daher, daß einmal, wie namentlich Liebermeister⁷⁶) gezeigt hat, schon die normale Lunge, wenn sie kollabiert ist, — wahrscheinlich infolge der Adhäsion der Wandungen in den feinsten Bronchien — dem Eindringen der Luft einen größeren Widerstand entgegensetzt, als wenn sie zum Teil bereits mit Luft gefüllt ist (s. S. 504), und daß zweitens bei bestehenden Pneumothorax noch durch krankhafte Veränderung des Lungengewebes, durch Sekretanhäufung in den Luftwegen und durch Verdickung der Pleura pulmonalis die Ausdehnung der Lunge noch mehr erschwert ist. Da die Kraft der Rippenheber größer ist als die des Zwerchfells, so folgt dieses der Saugwirkung ebenso wie das Mediastinum, das in solchen Fällen bei der Inspiration nach der Seite des Pneumothorax gezogen werden kann. Wird durch Vergrößerung der Fistelöffnung der Luftzutritt zum Pleuraraum erleichtert, so stellen sich statt der paradoxen Bewegung normale Zwerchfellssekskursionen ein. Eine Lähmung des Zwerchfells kommt demnach nicht in Betracht, wohl aber ist es vielleicht nicht unwahrscheinlich, daß die Nachgiebigkeit des Zwerchfells durch eine Ausschaltung seiner Innervation auf dem Wege der komplizierten Nerveneinflüsse bedingt ist, die die Koordination der Atembewegungen beherrschen.

Im ganzen seltener als die durch Störungen der Zwerchfellsbewegung verursachten Änderungen des Atemtypus ist die **Verstärkung der abdominalen Atmung** infolge einer Beschränkung der Kostalatmung. In reiner Form findet sich diese bei den Lähmungen der Rippenheber, wie sie gelegentlich bei progressiver Muskelatrophie und Bulbärparalyse (Guilloz und Henriot¹⁰³)) beobachtet werden, in den seltenen Fällen von Myositis ossificans progressiva, bei der, wie de la Camp⁶⁴) in einem Falle beobachtet hat, „der ganze Thorax durch die neugebildeten Knochenspangen zu einem unbeweglichen knöchernen Ganzen in sich sowie um Schultergürtel und Unterkiefer fixiert“ sein kann, bei Ankylose der Rippengelenke durch Arthritis deformans, bei der Bechterewschen Wirbelversteifung u. ähnl., ferner bei hochgradiger Sklerodermie, bei der die Haut den Thorax wie einen starren Panzer umgeben kann. Gelegentlich findet man eine infolge der erschwerten thorakalen Atmung verstärkte abdominale Atmung auch beim Lungenemphysem, namentlich in den Fällen, in denen die von W. A. Freund beschriebene starre Dilatation des Thorax durch Verknöcherung der Rippenknorpel als primäre Störung auftritt, wie auch ich dieses in exquisiten Fällen dieser Art gesehen habe. In der Regel ist aber, wie oben auseinandergesetzt wurde, beim Emphysem auch die Zwerchfellaktion beeinträchtigt, so daß die Atmung im ganzen oberflächlicher bleibt.

Recht häufig zeigt sich eine ungleichmäßige Beteiligung der verschiedenen Atemmuskeln an der respiratorischen Kraftleistung in der Weise, daß beide Thoraxhälften asymmetrisch ausgedehnt werden. Außer den einseitigen Lähmungen kommen hier namentlich lokalisierte schmerzhafte Affektionen sowie alle einseitig wirkenden Atmungshindernisse in Betracht, wie die Stenosierung eines Hauptbronchus, Entzündungen, Verdichtungen und Schrumpfungen einer Lunge, Luft- und Flüssigkeitsansammlungen in einer Pleura oder auch im Perikard.

In solchen Fällen kann die Atemstörung zum Teil dadurch ausgeglichen werden, daß die atmenden Lungenteile „vikariierend“ abnorm stark ausgedehnt werden. Die starke elastische Anspannung, welche diese Lungenteile dadurch erfahren, hat dann nicht selten zur Folge, daß im Bereich der an der Atmung nicht beteiligten Lungenabschnitte inspiratorische Einziehungen auftreten, die je nach Sitz und Ausdehnung des Krankheitsprozesses sich an einer Seite oder einer zirkumskripten Stelle bemerkbar machen.

Eine ungleichmäßige Inanspruchnahme der in den verschiedenen Atmungsphasen wirkenden Kräfte kann zunächst darin ihren Ausdruck finden, daß die „vitale Gleichgewichtslage“ (siehe S. 497) der Thoraxwandungen verschoben wird, daß somit die „Mittellage“ des Thorax, um die sich seine respiratorischen Exkursionen bewegen, also der mittlere Füllungszustand der Lunge verändert wird. Auf die besondere Bedeutung und die Schwankungen der „**Mittelkapazität**“ hat zuerst Bohr³⁸⁾ auf Grund von spirometrischen Untersuchungen hingewiesen. Er erblickte in der Erhöhung der Mittelkapazität der Lunge eine wirksame regulatorische Vorrichtung, die namentlich durch Vergrößerung der respirierenden Oberfläche sowie durch Erleichterung der Blutzirkulation durch die Lunge den Gasaustausch zu fördern vermag. Er fand, daß die Mittelkapazität der Lunge zunimmt, sobald der respiratorische Stoffwechsel erhöht und das Sauerstoffbedürfnis gesteigert wird, wie bei der Muskelarbeit, sogar schon beim Übergang aus der liegenden Körperstellung in die stehende. Er fand ferner eine Erhöhung der Mittellage der Lunge bei Erschwerung des Gasaustausches durch Einatmung O₂-armer und CO₂-reicher Gasgemische, sowie bei willkürlicher Erzeugung eines dyspnoischen Zustandes durch Anhalten des Atems. Und er suchte darzutun, daß auch die bei krankhaften Zuständen, wie beim Lungenemphysem, nachweisbare stärkere Lungenfüllung nicht sowohl als eine durch die Verminderung der Lungenelastizität bedingte Funktionsstörung, sondern vielmehr als ein zum Ausgleich der krankhaften Störungen dienender zweckmäßiger Reflex angesehen werden müsse. Rubow³⁹⁾ suchte später in ähnlicher Weise zu zeigen, daß auch bei schwerer Herzinsuffizienz die Mittelkapazität im Verhältnis zur Totalkapazität erhöht wird, und er erblickte darin eine kompensatorische Einrichtung, die zum Ausgleich der durch die Zirkulationsstörung bedingten Beeinträchtigung des Gaswechsels dienen kann.

Die Tatsache, daß die Mittelkapazität der Lunge unter den von Bohr angegebenen Bedingungen erhöht ist, wurde im wesentlichen von verschiedenen Seiten bestätigt. Daß nach starker Körperanstrengung die Residualluft zunimmt und erst im Verlauf einiger Tage wieder abnimmt, hatte bereits früher Durig¹⁸⁷⁾ gefunden. Auf orthodiagraphischem Wege hat Moritz eine starke Ausdehnung der Lunge nach Körperanstrengungen nachgewiesen

(Schieffer¹⁸⁸)), und auch die schon erwähnten radiologischen Beobachtungen von Hofbauer und Holzknecht³⁶) über den Stand des Zwerchfells bei vertiefter Atmung stehen mit den Befunden Bohrs im Einklang.

Durch pneumographische Registrierungen, wie sie von Hofbauer¹⁸⁹) zur Beurteilung des Füllungszustandes der Lunge verwendet wurden, konnte Oskar Bruns¹⁹⁰) bestätigen, daß Körperanstrengung und Erschwerung der Luftzufuhr zur Erhöhung der Mittellage führen. Durch spirometrische Messungen*) bestätigte namentlich Hasselbalch¹⁹¹) die Zunahme der Mittelkapazität beim Stehen und Laufen, Siebeck¹⁹²) bei künstlicher Stenose der zuführenden Luftwege.

Auch Forscbach und Bittorf¹⁹³), die auf meine Veranlassung eingehendere Untersuchungen über die Änderungen der Mittellage bei Gesunden und Kranken angestellt haben, gelangten zu Resultaten, die in bezug auf die tatsächlichen Befunde mit den Angaben von Bohr übereinstimmen.

Die Deutung, die Bohr seinen Beobachtungen gegeben hatte, erwies sich indessen als nicht einwandfrei. Zunächst erscheint es durchaus nicht sicher, daß die Zunahme der Mittelkapazität an sich unter allen Umständen günstigere Bedingungen für den Gasaustausch herbeiführt. Die Vergrößerung der respiratorischen Oberfläche mag wohl die einfache physikalische Diffusion der Gase durch die Oberflächenschicht der Lungenalveolen bis zu einem gewissen Grade erleichtern und damit günstigere Bedingungen für den Gasaustausch zwischen Lungenluft und dem in den Lungenkapillaren kreisenden Blute schaffen; aber diesem Vorteil steht der Nachteil gegenüber, daß bei einer größeren Ausdehnung der Lungen nicht nur der in den zuführenden Luftwegen gegebene „schädliche Raum“ durch die gleichzeitige Erweiterung der Bronchien auch vergrößert wird (s. S. 486 Siebeck²¹⁶)), sondern daß vor allem das bei jedem einzelnen Atemzuge zugeführte Luftquantum sich auf eine größere in der Lunge zurückgebliebene Luftmenge verteilt, daß also bei erhöhter Lungenfüllung der „Ventilationskoeffizient“ (siehe S. 485) sinken muß. Dieser Nachteil muß erst durch eine Zunahme der Ventilationsgröße ausgeglichen werden. Und was die Begünstigung des Lungenkreislaufes durch die Zunahme des Lungenvolumens betrifft, so ist auch diese, wie wir sehen werden, noch keineswegs ohne weiteres erwiesen (siehe S. 527).

Daß es bei der Erhöhung der Mittelkapazität der Lungen nicht allein auf eine Verbesserung der Bedingungen für den Gasaustausch ankommen kann, geht aber vor allem daraus hervor, daß, wie die Untersuchungen der genannten Autoren, namentlich auch die von Bittorf und Forscbach ergeben haben, eine Einstellung auf eine höhere Mittellage auch unter Verhältnissen erfolgt, bei denen eine Verbesserung des Gasaustausches gar nicht in Frage kommt, also nicht nur bei Einwirkung von Kältereizen auf die Haut (Hasselbalch¹⁹¹)), sondern auch bei schmerzhaften Nervenreizen, die irgendwo in der Peripherie ansetzen, wie z. B. die Faradisierung oder Dehnung eines kranken Ischiadicus (Bittorf und Forscbach). Daß die Erhöhung der Mittellage nicht durch die Einwirkung eines chemischen Atemreizes auf die nervösen Zentralorgane zustande kommt, ergibt sich nicht nur aus ihrem Auftreten unter den soeben erwähnten Verhältnissen, sondern auch aus dem Umstande, daß bei einer Verengerung der zuführenden Luft-

*) Auf gewisse Fehlerquellen bei der Spirometrie hat neuerdings Bruns¹⁹⁷) hingewiesen.

wege die Änderung der Mittellage unmittelbar mit dem Eintreten der Stenose einsetzt, also zu einer Zeit, wo eine Änderung in der Zusammensetzung der Alveolarluft noch gar nicht zustande gekommen sein kann (Morawitz und Siebeck¹⁹⁵), Bittorf und Forscbach¹⁹⁴)).

Auch die einfache mechanische Erschwerung des Expiriums, die Hofbauer¹⁸⁹) (s. S. 497) für die Erhöhung der Mittellage verantwortlich machen wollte, kann, wie Bittorf und Forscbach gezeigt haben, bei genauerer Berücksichtigung des Ablaufes der Atembewegungen eine befriedigende Erklärung für die Zunahme der Mittelkapazität nicht abgeben.

Es sind auch hier zum Teil Nervenreflexe, zum Teil bewußte und unbewußte Erregungen höher gelegener Nervenzentren, durch die in ähnlicher Weise wie Tiefe und Frequenz der Atmung auch die Stellung der Thoraxwandungen und der mittlere Ausdehnungszustand der Lungen den mannigfachsten Zwecken angepaßt wird. Psychische Ablenkung, wie bei der Anspannung der Muskulatur in anderen Körperbezirken, beim Zusammenbeißen der Zähne und krampfhaften Ballen der Fäuste bei heftigen Schmerzen, Steigerung des Muskeltonus zu Zwecken der Wärmeregulierung bei Kältereizen, Erhöhung des mechanischen Nutzeffektes der Kontraktion von Schulter- und Armmuskeln bei anstrengender Arbeit und ähnliche Momente kommen, zum mindesten neben der Begünstigung des Gasaustausches, als Anlaß für die Einstellung auf eine höhere Mittellage sehr wesentlich in Betracht.

Wie mannigfaltig die Momente sind, die den mittleren Füllungszustand der Lunge beeinflussen können, tritt am besten hervor, wenn man, namentlich bei Untersuchungen über die Lungenfüllung unter pathologischen Verhältnissen, nicht nur die absolute Größe der Mittelkapazität, sondern auch ihr Verhältnis zur Totalkapazität, sowie die einzelnen Faktoren, aus denen sich die Mittelkapazität zusammensetzt — d. h. also die Größe der Residualluft, der Reserveluft und des mittleren Atemvolumens — in ihrem gegenseitigen Verhältnis zueinander berücksichtigt. So ist beim Lungenemphysem zunächst die Mittelkapazität erhöht. Dabei ist aber hauptsächlich die Menge der Residualluft vergrößert, während die Reserveluft oft sogar verringert ist. Aber es gibt hier die Höhe der Mittelkapazität, wie Bittorf und Forscbach gezeigt haben, durchaus nicht etwa einen Maßstab für den Grad der Atemstörung ab. Es kann sogar eine Besserung der Ventilationsfähigkeit der Lunge, wie sie z. B. durch die Beseitigung einer Bronchitis erreicht werden kann, mit einer weiteren Zunahme der Mittelkapazität einhergehen. Die Besserung in der Lungenventilation findet in einem solchen Falle ihren Ausdruck darin, daß die Menge der Reserveluft auf Kosten der Residualluft zunimmt. Die Vergrößerung der Residualluft ist eine direkte Folge der krankhaften Veränderungen in den Lungen und ein Ausdruck für die Intensität der Funktionsstörung. Die Zunahme der Reserveluft zeigt dagegen, wieweit der Organismus imstande ist, sich an die krankhaften Störungen anzupassen. Denn es ist für den Emphysematiker, bei dem die Expiration durch die Abnahme der Lungenelastizität, die starre Dilatation des Thorax, sowie die entzündliche Schleimhautschwellung und Sekretion in den Bronchien erschwert ist, unter allen Umständen vorteilhaft, mit stärker gefüllter Lunge zu atmen, weil er dadurch in den Stand gesetzt wird, die expiratorisch wirkenden elastischen Kräfte besser auszunützen, die Wegsamkeit der feineren Bronchialverzweigungen zu unterhalten, durch Verhinderung intrapulmonaler Drucksteigerungen den Blutdurchtritt durch die Lungenkapillaren zu erleichtern und

durch Erhaltung des negativen Druckes im Thorax den Blutabfluß zum Herzen zu begünstigen (s. Minkowski²³⁵)).

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei Herzkranken mit gestörter Kompensation. Bittorf und Forscbach haben gezeigt, daß der größere Anteil der Mittelkapazität an der Totalkapazität, wie ihn Rubow³⁸) gefunden hat, nur darauf zurückzuführen ist, daß beim dekompensierten Herzkranken die Vitalkapazität verringert ist. Es handelt sich also nur um eine relative, nicht um eine absolute Zunahme der Mittelkapazität. Der Anteil der Reserveluft an der Mittelkapazität ist aber bei diesen Kranken ein verhältnismäßig geringer. „Es ventiliert der Herzkranke mit mäßig erhöhtem Respirationsvolumen an der oberen Grenze der Residualluft.“ Diese Atmungsform findet ihre Erklärung zum Teil darin, daß der Herzkranke möglichst alle stärkeren Muskelanstrengungen meiden muß, zum Teil vielleicht in der erschwerten Ausdehnungsfähigkeit der überstauten Lunge (infolge der Baschischen „Lungenstarre“ und der „Stauungsinduration der Lunge“). Bessern sich die Zirkulationsverhältnisse, so sieht man dementsprechend bei Herzkranken hauptsächlich die Reserveluft ansteigen; damit nimmt die Mittelkapazität und auch die Totalkapazität zu, während der relative Wert der Residualluft erniedrigt erscheint. — Auf körperliche Arbeit und Erschwerung der Luftzufuhr reagiert der Herzkranke mit einer viel geringeren Zunahme der Mittelkapazität als der Gesunde. Dem erhöhten O-Bedürfnis sucht er vielmehr durch Steigerung der Atemfrequenz zu genügen. Es zeigt sich also grade auch bei den Herzkranken, daß nicht das O-Bedürfnis oder die erhöhte CO₂-Spannung, sondern ganz andere Momente für das Verhalten der Lungenfüllung maßgebend sind.

Zu der gleichen Schlußfolgerung gelangt auch in neuerer Zeit Hasselbalch²³⁶) auf Grund seiner Versuche mit der Atmung von Luftgemischen mit variiertem CO₂- und O₂-Gehalt.

Siebeck¹⁰⁷) hebt neuerdings besonders hervor, daß eine Veränderung des mittleren Füllungszustandes der Lunge nicht nur durch eine veränderte Einstellung der Thoraxexkursionen auf eine mehr inspiratorische oder mehr expiratorische Mittellage, sondern bei gleicher Thoraxstellung auch durch alle Änderungen des Thoraxinhalts bedingt sein kann, die den Luftinhalt der Lunge zu beeinflussen vermögen, wie Flüssigkeitsansammlungen, Infiltrationen, Tumoren usw., namentlich aber auch durch einen verschiedenen Füllungszustand der Lungenkapillaren. Auch Siebeck zeigt, wie mannigfaltig unter Berücksichtigung der verschiedenen in Betracht kommenden Faktoren sich die Einflüsse gestalten, die das Verhalten der Atemexkursionen bei verschiedenen Krankheitszuständen regeln.

Daß in der Tat die Dehnbarkeit der Lunge durch Überfüllung der Blutgefäße im Sinne der von Baschischen „Lungenstarre“ beeinträchtigt werden kann, haben Gerhardt¹³⁶) und Romanoff²²⁹) neuerdings in besonderen Versuchen gezeigt. In bezug auf die v. Basch ebenfalls angenommene Vergrößerung des Lungenluftraumes durch die stärkere Füllung der Luftgefäße — „die starre Dilatation“ der Lunge, durch die v. Basch namentlich auch die bei Herzkranken anfallsweise auftretende Dyspnoe, das „Asthma cardiale“, erklären wollte — fand indessen Gerhardt, daß nur bei vollkommen ungehinderter Ausdehnung der Lunge eine geringfügige Inspirationsbewegung durch starke Gefäßfüllung bewirkt wird, daß aber der geringste Gegendruck auf die Lungenoberfläche schon ausreicht, um die Erweiterung der Lunge zu verhindern und sogar eine Verkleinerung des Lungenluftraumes, wahrscheinlich durch die Vorwölbung

der Kapillarschlingen ins Lumen der Alveolen, im Sinne Traubes, herbeizuführen (vgl. S. 529 u. 537). Gerhardt meint, daß intra vitam schon durch das Anliegen der Lunge an die Brustwand ein ausreichender Gegendruck ausgeübt wird, und daß somit, wenn Blutstauung in der Lunge eine etwas stärkere Inspirationslage der Lunge bedingt, diese kaum als rein mechanische Folge, vielmehr als eine durch aktive Erweiterung des Thorax herbeigeführte Anpassung an die neuen Verhältnisse zu deuten ist. Demgegenüber darf vielleicht darauf hingewiesen werden, daß jedes Moment, das der expiratorisch wirkenden Lungenelastizität entgegenwirkt, dazu beitragen kann, die „vitale Gleichgewichtslage der Lunge“ (s. S. 497) in inspiratorischem Sinne zu verschieben und somit die Mittelkapazität der Lunge zu vergrößern imstande ist, demnach also der stärkere Füllungszustand der Blutgefäße in jedem Falle auch als ein mechanisch wirksames inspiratorisches Moment in Rechnung zu setzen ist.

Abgesehen von den soeben besprochenen Änderungen der Mittellage des Thorax kann der Grad der Inanspruchnahme der in den verschiedenen Atmungsphasen wirksamen Kräfte sehr wesentliche Abweichungen von der Norm aufweisen, sobald die Widerstände, die sich den Exkursionen des Thorax entgegenstellen, nach der einen oder anderen Richtung verändert werden. Je nachdem ein Atmungshindernis mehr während der Inspiration oder während der Expiration eine Steigerung der Kraftleistung erforderlich macht, kann es eine „inspiratorische“ oder „expiratorische“ Dyspnoe zur Folge haben.

In der Regel hat allerdings jede Behinderung einer bestimmten Atemphase indirekt auch eine Erschwerung der anderen zur Folge. Ist die Ausatmung erschwert, so daß die Lunge während der Expiration sich ungenügend entleert, dann führt das gesteigerte Ventilationsbedürfnis zu einer immer stärkeren inspiratorischen Füllung der Lunge. Da aber mit wachsender Dehnungsgröße jeder weitere Zuwachs eine immer stärkere Kraftentfaltung notwendig macht, so wird schließlich auch die inspiratorische Anstrengung immer größer. Ist dagegen die Inspiration erschwert, so daß die Ausdehnung der Lunge eine ungenügende wird, dann wird auch das Maß der für die Expiration verwertbaren Spannkraft geringer, so daß eine für die gegebenen Bedürfnisse ausreichende Lungenventilation nur durch eine stärkere Inanspruchnahme expiratorischer Hilfskräfte möglich wird. So kommt es, daß in den meisten Fällen jedes Atemhindernis zu einer „gemischten Dyspnoe“ führt. Immerhin kann in gewissen Fällen die Störung in einer bestimmten Atmungsphase stärker hervortreten.

So kann eine rein **inspiratorische Dyspnoe** dadurch bedingt sein, daß kruppöse Membranen oder gestielte Polypen, die oberhalb der Stimmbänder sitzen, sich bei der Inspiration ventilartig vor die Stimmritze legen und den Lufteintritt hindern. Ähnlich kann die ödematöse Schwellung der Taschenbänder bei dem Glottisödem wirken.

In ausgeprägtester Weise beobachtet man eine rein inspiratorische Dyspnoe bei der doppelseitigen isolierten Lähmung der Stimmbänderweiterer, der *M. crico-arytaenoides postici*. Auch hier erklärt man diese Dyspnoe durch den ventilartigen Verschluß der Rima glottidis, der durch das Aneinandersaugen der Stimmlippen bei der Inspiration zustande kommt, während die bei der Expiration auseinanderweichenden Stimmlippen dem Lufteintritt keine Hindernisse entgegenstellen. Die von H. Krause¹⁰⁴⁾ gemachte Annahme, daß in den betreffenden Fällen eine primäre Kontraktur der Kehlkopfmusku-

latur den Erscheinungen zugrunde liegt, ist nach den Beobachtungen von Israel und Remak¹⁰⁵⁾, sowie B. Fränkel¹⁰⁶⁾ nicht aufrecht zu erhalten. — Ein wirklicher Krampf der Kehlkopfschließer liegt dem bei rachitischen Kindern vorkommenden, nicht selten mit Vergrößerung der Thymusdrüse oder mit Tetanie verbundenen Symptomenbild des Spasmus glottidis (s. S. 548) sowie den Anfällen von Tussis convulsiva zugrunde.

Bei Verengerungen der Luftröhre, infolge von Kompression durch eine vergrößerte Schilddrüse, Aortenaneurysmen und Mediastinalgeschwülste, Narbenstrikturen oder Neubildungen, pflegt zwar auch überwiegend inspiratorische Dyspnoe zu bestehen, doch ist in diesen Fällen in der Regel auch die Expiration erschwert.

Das erschwerte Eindringen der Luft äußert sich in allen diesen Fällen meist durch eine Verlängerung der inspiratorischen Phase und einen laut hörbaren inspiratorischen Stridor. Die stärkere Luftverdünnung im Thorax kann ferner bei sehr erheblich behindertem Lufteintritt zu inspiratorischen Einziehungen an den nachgiebigen Stellen des Brustkorbes führen, wie dem Jugulum, an den Supraklavikulargruben und dem Epigastrium. Bei nachgiebigerem Thorax kann sich auch eine stärkere Einziehung der unteren Thoraxabschnitte bemerkbar machen. Man hat diese Einziehung zum Teil auf die Wirkung des atmosphärischen Überdrucks, zum Teil auf die Zugwirkung des an seiner inspiratorischen Abwärtsbewegung behinderten Zwerchfells bezogen. Diese letztere kann indessen nicht wesentlich in Betracht kommen, da die Zugwirkung des hochstehenden Zwerchfells nach den früheren Auseinandersetzungen (s. S. 502 u. 512) erweiternd auf die untere Thoraxapertur wirken muß.

Eine rein **expiratorische Dyspnoe** tritt zunächst in den seltenen Fällen auf, in denen bewegliche Hindernisse wie Polypen, Fremdkörper unterhalb der Glottis sitzen und den expiratorischen Luftaustritt ventilartig hemmen.

Eine vorwiegend expiratorische Dyspnoe kommt bei kapillärer Bronchitis dadurch zustande, daß bei dem expiratorischen Zusammensinken der Lunge die Lumina der kleinsten Bronchien infolge der katarrhalischen Schwellung ihrer Schleimhäute und der Sekretanhäufung vorzeitig geschlossen werden, so daß die Luft aus den Alveolen nur schwer entweichen kann. Während der Inspiration ist das Hindernis geringer, da die inspiratorische Dehnung der Lunge infolge der Elastizität des Lungengewebes sich auf die Wandungen der Bronchien erstreckt und diese erweitert (s. S. 506).

Die gleichen Verhältnisse erklären die vorwiegend expiratorische Dyspnoe, die den echten asthmatischen Anfall kennzeichnet. Mag man hier eine besondere Form einer exsudativen Bronchiolitis oder eine durch vasomotorische Einflüsse zustande kommende Schwellung der Bronchialschleimhaut, oder aber einen Krampf der Bronchialmuskulatur in den Vordergrund stellen, in jedem Falle muß das Hindernis bei dem expiratorischen Zusammenfallen der Lunge stärker und bei der inspiratorischen Entfaltung geringer werden. Indem durch den forcierten expiratorischen Druck, der zur Überwindung des expiratorischen Widerstandes angewandt wird, die Bronchien zusammengepreßt werden, wird der Luftaustritt nur noch mehr erschwert.

Beim Lungenemphysem kann die in der Regel bei der Expiration stärker hervortretende Erschwerung der Atmung auch durch eine komplizierende kapilläre Bronchitis bedingt sein. Häufig genug ist diese als das primäre Leiden anzusehen, das durch die Behinderung der Expiration zu akuter, und

schließlich zu chronischer Lungenblähung geführt hat. Eine Verringerung der elastischen Spannung der Lungen kann aber auch ohne das Hinzukommen einer Bronchiolitis den ventilartigen Verschuß der feinsten Bronchien bei der Expiration begünstigen, da ihr Lumen hauptsächlich durch den elastischen Zug des Lungengewebes klaffend erhalten wird (s. S. 506). Wieweit die veränderten Elastizitätsverhältnisse der Lunge auch durch den Ausfall an expiratorisch wirkender Kraft zu der Erschwerung der Ausatmung beitragen, läßt sich nicht leicht entscheiden, im Hinblick auf die Unsicherheit, die noch im allgemeinen in bezug auf die Bedeutung der Lungenelastizität als Expirationskraft herrscht (s. S. 505), sowie die Mannigfaltigkeit der anderen die Respiration erschwerenden Momente, die beim Lungenemphysem mitwirken.

2. Die Blutzufuhr zu den Lungen.

In weit höherem Maße noch als durch die Steigerung der Lungenventilation wird der respiratorische Gasaustausch durch eine Vermehrung der Blutzufuhr zu den Lungen gefördert. Namentlich ist für die Sauerstoffaufnahme in der Lunge die Zunahme der mit der Alveolarluft in Berührung tretenden Hämoglobinmenge von weit größerem Einfluß als die Steigerung der O-Spannung in der Alveolarluft durch verbesserte Ventilation. Denn da das Hämoglobin sich bereits bei einer verhältnismäßig niedrigen O-Spannung nahezu vollständig mit O zu sättigen vermag, so kann eine Vermehrung der O-Spannung in den Lungenalveolen, wie wir schon an früherer Stelle (siehe S. 479) auseinandergesetzt haben, nur einen sehr geringen Zuwachs der in das Blut aufgenommenen O-Menge bewirken. Dagegen können die aufgenommenen O-Mengen sehr erheblich wachsen, wenn größere Mengen von Blut in der Zeiteinheit sich in der Lunge mit O zu sättigen Gelegenheit haben, oder wenn das Blut infolge einer Zunahme seines Hämoglobingehalts und möglicherweise auch infolge einer veränderten Beschaffenheit seines Farbstoffes ein gesteigertes Aufnahmevermögen für Sauerstoff erlangt hat. Die Menge des in einer gegebenen Zeit aus der Alveolarluft in das Blut übertretenden Sauerstoffs wird daher vor allem bestimmt einmal durch die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes durch die Lunge und zweitens durch die Beschaffenheit des Blutes, bei der namentlich der Gehalt an Hämoglobin und vielleicht auch die spezifische Sauerstoffkapazität des Hämoglobins in Betracht kommt. Auch eine stärkere Ausnützung des Sauerstoffgehalts des Blutes in den Geweben kann dadurch, daß das venöse Blut sauerstoffärmer zur Lunge zurückkehrt, die Aufnahmefähigkeit des Blutes für Sauerstoff steigern.

a) Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes.

Jede beträchtliche Steigerung der Ansprüche an den respiratorischen Stoffwechsel geht mit einer **Beschleunigung der Blutzirkulation** einher, die sich zunächst in einer Steigerung der Pulsfrequenz bemerkbar macht. Eine direkte Messung der Geschwindigkeit des Lungenblutstroms ist allerdings beim Menschen nicht ausführbar. Da indessen in der Zeiteinheit die gleiche Blutmenge durch den kleinen wie durch den großen Kreislauf sich bewegen muß, so gestattet die Beurteilung der gesamten Umlaufgeschwindigkeit des Blutes auch einen Rückschuß auf das Verhalten des Lungenblutstroms. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß dieser eine

sehr viel größere Geschwindigkeit besitzt als der Körperblutstrom, weil nur etwa $\frac{1}{10}$ der gesamten Blutmenge in einem gegebenen Augenblick in der Lunge enthalten ist*), und daß jede Änderung in dem Füllungszustand der Lungengefäße das Verhältnis zwischen der Stromgeschwindigkeit im großen und im kleinen Kreislauf verschieben muß.

Nach einem von Gréhant und Quinquaud²⁷⁾ bei ihren Untersuchungen an Hunden, von Zuntz und Hagemann¹¹⁾ am Pferde angewandten Prinzip**) haben A. Löwy und H. von Schrötter¹¹¹⁾ Aufklärung über die Anpassung der Blutzirkulation an die Bedürfnisse des respiratorischen Stoffwechsels beim Menschen zu erhalten gesucht. Sie ermittelten die Gasspannung des venösen Blutes nach dem Vorgange von Wolffberg durch Untersuchung der aus abgeschlossenen Lungenteilen entnommenen Luft, verglichen sie mit der Gasspannung des arteriellen Blutes, sowie mit der Größe des gesamten respiratorischen Gasumsatzes und berechneten hieraus sowohl die Ausnützung des im arteriellen Blute enthaltenen Sauerstoffs wie die Umlaufgeschwindigkeit des Blutes in ihrer Abhängigkeit von der verschiedenen Intensität des respiratorischen Stoffwechsels bei Körperruhe und Arbeit. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Zuntz und Hagemann¹¹⁾ am Pferde fanden sie, daß eine geringe Zunahme des O-Bedarfs zwar manchmal durch eine erhöhte Ausnützung des arteriellen Sauerstoffs noch gedeckt werden kann, ohne daß es zu einer Änderung der Zirkulationsgeschwindigkeit zu kommen braucht, daß aber jede stärkere Zunahme des Stoffumsatzes mit einer höheren Umlaufgeschwindigkeit des Blutes einhergeht, die bis auf das Vierfache und mehr des Ruhewertes ansteigen kann. Diese durch Erhöhung der Pulsfrequenz wie namentlich auch durch Vergrößerung des Schlagvolumens bewirkte Zunahme der Blutstromgeschwindigkeit pflegt in der Regel sogar früher einzusetzen und einen höheren Grad zu erreichen, als zur Deckung des gesteigerten O-Bedarfs notwendig wäre, so daß die Ausnützung des arteriellen Sauerstoffs bei erhöhter Arbeitsleistung trotz des gesteigerten Bedarfs sogar geringer ausfallen kann als in der Ruhe. Es zeigt also auch dieser Regulationsmechanismus ein ähnliches Verhalten wie die verstärkte Lungenventilation, die bei dem durch Muskelarbeit erhöhten Bedarf ebenfalls das Maß des absolut Notwendigen überkompensiert (siehe S. 486).

Gegen die angewandte Berechnungsmethode hat allerdings Bohr¹²⁾ den Einwand erhoben, daß sie die in der Lunge selbst verbrauchte O-Menge nicht berücksichtigt, die nach der Ansicht von Bohr sehr erheblich ist. Indessen trifft dieser Einwand höchstens die absolute Gültigkeit der ermittelten Zahlen, nicht aber die grundsätzliche Beweiskraft der Versuche, denn es ist nicht anzunehmen, daß das Verhältnis der O-Zehrung in der Lunge zu dem gesamten Sauerstoffverbrauch sich bei gesteigertem Stoffumsatz so ändern könnte, daß es zu anderen Schlußfolgerungen nötigen müßte. Im übrigen können die Anschauungen von Bohr über den O-Verbrauch in der Lunge wie erwähnt (S. 484) nicht mehr in vollem Umfange aufrecht erhalten werden.

Über das Verhalten der Stromgeschwindigkeit des Blutes bei krankhaften Störungen der Atmung liegen erst aus neuester Zeit genauere Untersuchungen vor. Bei Anämischen hatte zunächst Kraus³³⁾ durch Aufnahme tachographischer Kurven eine stärkere Beschleunigung des Blut-

*) Heger und Spehl¹²³⁾ fanden auf der Höhe der Inspiration $\frac{1}{13}$, auf der Höhe der Expiration $\frac{1}{18}$ der Gesamtblutmenge in den Lungen.

**) Nach Plesch¹¹⁵⁾ soll der Gedanke zu dieser Versuchsanordnung von Fick stammen.

stromes schon bei leichteren Arbeitsleistungen nachweisen können. Mohr¹¹³⁾ hat dann durch Tierexperimente gezeigt, daß die Kompensierung der Sauerstoffversorgung bei Anämischen, abgesehen von einer Vergrößerung der Sauerstoffausnutzung in den Kapillaren und vielleicht auch einer größeren Bindungsfähigkeit des Hämoglobins für Sauerstoff (siehe S. 533), vor allem durch eine Beschleunigung der Blutzirkulation erfolgt, die besonders durch eine Vergrößerung des Schlagvolumens zustande kommt. Nach ähnlichen Prinzipien wie Löwy und v. Schrötter, aber mit veränderter Methodik haben Plesch und v. Bergmann¹¹⁴⁾ eingehende Untersuchungen über die Anpassung der Blutzirkulation an die funktionellen Ansprüche bei gesunden und kranken Menschen ausgeführt. Sie fanden, daß die Ausnutzung des O-Gehaltes des Blutes, die in der Norm im Mittel 29 % beträgt (vgl. S. 456), in pathologischen Fällen oder bei anstrengender Arbeit bis auf 48 % steigen kann. Sie heben aber hervor, daß dadurch eine Verbesserung der O-Versorgung nur in beschränktem Umfange möglich sei. Weit wirksamer sei die Steigerung der Pulsfrequenz und die Zunahme des Schlagvolumens, die zu einer sehr erheblichen Beschleunigung der Blutzirkulation führen können. So fand Plesch¹¹⁵⁾ bei Anämischen eine Herabsetzung der normalen Umlaufsdauer des Blutes von 55 Sekunden bis auf 7—30 Sekunden, und eine Steigerung der Stromgeschwindigkeit in den großen Gefäßen von 42 cm in der Sekunde bis auf 200 cm, wodurch das Minutenvolumen, d. h. die Blutmenge, die in einer Minute das Herz passiert hat, von 3—5 Litern bis auf 19 Liter gesteigert werden könnte (vgl. Paltauf in diesem Bande S. 119).

Gegen die Befunde von Plesch und v. Bergmann sind von Bondi¹¹⁴⁾ und A. Müller²³⁷⁾, die mit anderen Methoden ähnliche Untersuchungen angestellt haben, Einwände erhoben worden, die Plesch²³⁹⁾ zurückzuweisen gesucht hat. Sicher ist Plesch in der Bestimmung von Zahlenwerten zu weit gegangen (s. Otfried Müller²⁴⁸⁾). Doch unterliegt es keinem Zweifel, daß der Organismus sich des Kompensationsmittels der Zirkulationsbeschleunigung in sehr ausgiebigem Maße bedient, um krankhafte Störungen der Atmung auszugleichen.

Beim Zustandekommen dieser Beschleunigung des Blutstroms spielt zweifellos die durch die Atemstörung bedingte Veränderung der Blutmischung eine entscheidende Rolle, indem sie auf die nervösen und muskulären Apparate des Herzens eine erregende Wirkung in ähnlicher Weise auszuüben vermag, wie sie die Tätigkeit des Atemmechanismus zu erhöhten Leistungen anzuregen imstande ist. Zum Teil mögen hierbei auch durch die Atembewegungen hervorgerufene Reflexe mitsprechen, wie sie offenbar der Beschleunigung der Herzaktion während der Inspiration und ihrer Verlangsamung während der Expiration zugrunde liegen. Im Experiment läßt sich das Zustandekommen dieser Beschleunigung durch eine reflektorische Erregung des bulbären Herzvaguszentrums dadurch nachweisen, daß sie nach Durchschneidung des Vagus ausbleibt (Einbrodt¹²⁶⁾). Auf eine Miterregung der bulbären Zentren der Herznerven beim Abgeben der motorischen Impulse hat Johansson und in neuerer Zeit Aulo²³⁸⁾ die Beschleunigung der Herzfrequenz bei der Muskelarbeit zurückführen wollen.

Wieweit daneben noch eine Förderung des Blutumlaufs durch die Atembewegungen zur Geltung kommt, ist eine Frage, über die die Ansichten zurzeit mehr denn je auseinandergehen.

Zweierlei Momente stehen hier zur Diskussion; einmal die Beeinflussung des Blutzuflusses aus den Körpervenen zum Herzen durch die Ver-

stärkung der Atembewegungen, und zweitens die Änderung der Widerstände für den Lungenblutstrom durch die respiratorischen Kapazitätsschwankungen der Lungenkapillaren.

Dem **Einfluß der Atembewegungen auf den Blutzufluß zum Herzen** haben bereits die alten Physiologen seit Valsalva und v. Haller ihre Aufmerksamkeit zugewandt. Mit der Begründung der Lehre von dem negativen Druck im Thorax durch Donders wurde auch sofort die Bedeutung dieses Druckes für die Zirkulation in Erwägung gezogen. Besonders aber, seitdem man am Kymographen die von der Atmung abhängigen Schwankungen des Blutdruckes bemerkt hatte, ist das Zustandekommen dieser „respiratorischen Wellen“ vielfach Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen (Ludwig, Einbrodt¹²⁶), Funke und Latschenberger¹²²), Heinrichius und Kroecker u. a.).

Die außerordentlich verschiedenen Deutungen, die den Beobachtungen gegeben wurden, erklären sich aus der Mannigfaltigkeit der Einflüsse, die bei dem Zustandekommen des Phänomens zur Geltung kommen: neben den Schwankungen des intrathorakalen Druckes spielen auch die des intraabdominalen eine große Rolle, und die Wirkungen der einen wie die der anderen werden sehr wesentlich modifiziert durch Frequenz und Tiefe der Atmung wie durch ihre Form, namentlich der mehr oder weniger erheblichen Beteiligung des Zwerchfells und der Bauchpresse. Neben der Einwirkung auf die großen Venen ist auch die Einwirkung auf die intrathorakalen und intraabdominalen Arterien sowie auf die verschiedenen Teile des Herzens von wesentlicher Bedeutung. Dazu kommen noch die Veränderungen der Widerstände, die durch die verschiedene Stärke der Lungendehnung und die verschiedene Höhe des intrabronchialen Druckes mit ihrem Einfluß auf die Durchgängigkeit der Lungenkapillaren bewirkt werden (siehe S. 526ff.).

Im ganzen waren aber bis vor kurzem die Autoren darüber einig, daß in der Ansaugung des Blutes nach dem Thorax bei den Atembewegungen ein wirksames Unterstützungsmittel der Blutzirkulation gegeben ist, welches bei der dyspnoisch verstärkten Atmung in erhöhtem Maße zur Geltung kommt, und dessen Ausfall bei bestimmten Krankheitszuständen wie beim Lungenemphysem, bei pleuritischen Exsudaten und namentlich beim Pneumothorax eine wesentliche Ursache der diese Zustände begleitenden Zirkulationsstörungen ist.

Neuerdings hat indessen Brauer¹¹⁶) gegen die herrschende Lehre energisch Stellung genommen. Er weist darauf hin, daß der auf die Wandungen der großen Venen bei der Ruhestellung des Thorax statisch lastende negative Druck — der doch nur einem entsprechenden Überwiegen des in den Gefäßen herrschenden Innendruckes entspricht — weiter nichts als eine geringe Erweiterung und Wandsteifung an den Gefäßen bewirken kann, daß er aber unmöglich einen befördernden Einfluß auf das in ihnen zirkulierende Blut ausüben kann. Der einzige dynamische Effekt, der aus dem negativen Druck sich ergeben könne, sei eine gewisse Verstärkung der Diastole des Herzens; diese resultiere aber erst indirekt aus der Versteifung der Herzwand, die der Herzsystole einen größeren elastischen Widerstand entgegensetze. Indem dieser Widerstand überwunden werden muß, häufen sich die Spannkraften an, die der Diastole zugute kommen. Nur so sei die Verstärkung der Diastole durch den negativen Druck aufzufassen. Der dynamische Effekt, der aus dieser Verstärkung der Elastizitätsdiastole für die Herzarbeit resultiere, sei aber nicht allzuhoch einzuschätzen, weil auch bei eröffnetem Thorax die Diastole in ausreichender Weise zustande kommt. Die inspira-

torische Verminderung des intrathorakalen Druckes könne auch nur eine für die Zirkulation ganz unbedeutende einmalige Erweiterung der großen Venen bewirken, die ihren Inhalt um wenige Zentimeter zu vergrößern vermag, für die Beschleunigung des Blutstroms aber ohne Bedeutung sei. Auch am Herzen könne die inspiratorische Drucksenkung nur die in der Diastole wirksame elastische Kraft in mäßigem Grade verstärken.

Im Gegensatz dazu glaubt Hofbauer¹¹⁷⁾, daß die Hilfskraft, welche die Tätigkeit der Respirationsorgane für die Blutbewegung darstellt, bis jetzt viel zu wenig gewürdigt sei. Er geht zunächst von seinen Beobachtungen am Röntgensschirm aus, die während der tiefen Einatmung ein sehr beträchtliches Anschwellen des Herzschattens erkennen ließen. Dann stützt er sich vor allem auf die Beobachtungen von Hasse¹¹⁸⁾, dessen anatomische Untersuchungen auf eine sehr erhebliche Beeinflussung des venösen Blutstromes durch die Atmung hinweisen.

Aus den sehr bemerkenswerten Befunden von Hasse geht jedoch zunächst nur hervor, daß gewisse Erweiterungen und Formveränderungen an den großen Venen in den Wirkungen der Atembewegungen und des negativen Thoraxdruckes eine befriedigende Erklärung finden. Wie weit diese Wirkungen aber tatsächlich zu einer Beschleunigung des Blutstromes beitragen, kann aus den anatomischen Befunden allein nicht erschlossen werden. Denn auch wenn die auf die Gefäßwandungen einwirkende Zugkraft, wie dieses Brauer¹¹⁶⁾ annimmt, für die Dynamik der Blutbewegung ohne Effekt bleiben müßte, könnte sie auf die anatomische Gestaltung der Blutgefäße ihren Einfluß ausüben.

Ein besonderes Interesse dürfen die Beobachtungen von Hasse noch insofern beanspruchen, als sie eine anatomische Grundlage für die bereits von mehreren Seiten diskutierte Anschauung gegeben haben, derzufolge die Atembewegungen auf die verschiedenen Abschnitte des Venensystems ganz verschiedenartige Wirkungen ausüben. Hasse zeigte, wie nach Anordnung und Konfiguration der Gefäße angenommen werden muß, daß die Einatmung das Zuströmen des Blutes aus dem Gebiete der oberen Hohlvene in das Herz, sowie das Abströmen aus den Lebervenen in den hyperphrenischen Abschnitt der unteren Hohlader begünstige, gleichzeitig aber eine Stauung des Blutes im hypophrenischen Abschnitte der Vena cava inferior sowie in der Pfortader bewirke, daß dagegen die Ausatmung den entgegengesetzten Effekt haben müsse. Die Befunde von Hasse sind in bezug auf den Einfluß der Atmung auf den Pfortaderkreislauf neuerdings durch experimentelle Untersuchungen von Julius Schmid¹¹⁹⁾ bestätigt.

Welche Folgen sich aus diesen von Hasse betonten Wirkungen für die Blutzirkulation ergeben, ist indessen nicht leicht zu sagen. Ledderhose¹²⁰⁾, der sich besonders eingehend mit dieser Frage beschäftigt hat, weist auf die großen Schwierigkeiten hin, die sich jeder Deutung entgegenstellen und die bereits frühere Autoren zu außerordentlich verschiedenen Auffassungen veranlaßt hätten. Doch haben Hofbauer²⁴⁾ und Eppinger²⁴¹⁾ neuerdings durch plethysmographische Untersuchungen weitere Beweise für den fördernden Einfluß der Zwerchfellsbewegungen auf die Blutzirkulation im Sinne Hasses beigebracht.

Wie weit die Beobachtungen am Herzschatten in der ihnen von Hofbauer gegebenen Bedeutung Beweiskraft beanspruchen dürfen, könnte nach den Ausführungen von Brauer fraglich erscheinen. Sicher aber dürfte Brauer den Einfluß des negativen Druckes auf die diastolische Füllung des Herzens unterschätzt haben. Es unterliegt allerdings keinem Zweifel, daß die Diastole des Herzens auch bei weit eröffnetem Thorax zustandekommt, wo der negative Druck ganz ausgeschaltet ist. Das sichtbare Abschwollen der Jugularvenen bei

tiefer Inspiration und die deutlich zu registrierenden respiratorischen Blutdruckschwankungen in den Venen sprechen indessen dafür, daß der Blutzufuß zum Herzen durch die Atmung wesentlich beeinflußt wird. Bei der geringen Elastizität, d. h. bei der leichten Dehnbarkeit des diastolisch erschlafften Herzens, muß der die Diastole verstärkende negative Druck doch schon erheblich ins Gewicht fallen. Und weil die Erleichterung der Diastole durch die Vergrößerung des Schlagvolumens ganz besonders geeignet ist, die Leistungen des Herzens zu erhöhen, so dürfte immerhin das in dem negativen Thoraxdruck gegebene fördernde Moment für den Kreislauf nicht zu vernachlässigen sein. Da bei den Zuständen, die zur Dyspnoe führen, wie wir gesehen haben (siehe S. 515), hauptsächlich die Inspiration verstärkt und die vitale Mittelstellung der Lunge erhöht ist, somit auch der elastische Zug der Lunge und der dadurch erzeugte negative Druck verstärkt sein muß, so ergibt sich, daß in der Tat die dyspnoische Atmung imstande ist, gleichzeitig die Zirkulationsgeschwindigkeit des Blutes zu erhöhen.

In einer neueren Arbeit aus der Brauerschen Klinik von Oskar Bruns¹⁴³⁾ werden auch alle Momente wieder voll gewürdigt, die zugunsten einer Förderung der Blutzirkulation durch die Atembewegungen sprechen.

Durch diese Wirkung auf die Blutzirkulation gewinnt die vertiefte Atmung eine besondere Bedeutung als ein Kompensationsmittel für alle jene Krankheitszustände, bei denen größere Teile der Lunge aus der Respiration ausgeschaltet sind, und bei denen, wie an früherer Stelle auseinandergesetzt wurde, eine Verbesserung des Gasaustausches durch ausgiebige Lungenventilation nicht erreicht werden kann (siehe S. 488). Indem in diesen Fällen die respiratorischen Volumschwankungen des Thorax ausschließlich den noch ausdehnungsfähigen Lungenteilen zugute kommen, muß auch die Dehnung dieser Teile und damit die von dieser Dehnung abhängige Vertiefung des Thoraxbinnendruckes stärker werden. Dadurch muß aber auch die Einwirkung der Atmung auf die Blutzirkulation sich um so wirksamer gestalten. Und so ist es auch hier wieder die besondere Art der krankhaften Störung des Atemmechanismus, die eine für solche Fälle gerade besonders zweckmäßige Form der Kompensation herbeiführt.

Was nun das Verhalten der in den Lungenkapillaren gegebenen Widerstände betrifft, so spielen hier vasomotorische Einflüsse offenbar nur eine untergeordnete Rolle. Trotz mannigfacher Bemühungen¹⁴⁴⁾ hat bis jetzt ein Beweis für die Tätigkeit von Vasomotoren in den Lungengefäßen bei der Regulation des Lungenblutstroms nicht einwandfrei erbracht werden können. Dagegen nimmt man an, daß die **respiratorischen Schwankungen der Kapazität der Lungengefäße** auf die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes von großem Einfluß sind. Indessen sind auch in dieser Beziehung sehr weit auseinandergehende Ansichten geäußert worden.

Funke und Latschenberger¹²²⁾ hatten zur Erklärung der respiratorischen Schwankungen des arteriellen Blutdruckes angenommen, daß bei der Dehnung der Alveolenwandungen die Kapillargefäße in die Länge gezogen und verengert würden. Heger und Spehl¹²³⁾ fanden dagegen durch direkte Bestimmungen am lebenden Tier den Blutgehalt der Lunge auf der Höhe der Inspiration erheblich größer als am Ende der Expiration. Nachdem bereits de Jager¹²⁴⁾ die hierbei in Betracht kommenden Verhältnisse unter Berücksichtigung der älteren Beobachtungen von Poisseuille¹²⁵⁾, Einbrodt¹²⁶⁾,

Quincke und Pfeiffer¹²⁷⁾ einer sehr eingehenden Untersuchung unterzogen hatte, sind diese in neuerer Zeit besonders durch Tendeloo¹²⁸⁾ nach verschiedenen Richtungen genauer erörtert worden. Tendeloo gelangt zu dem Schluß, daß eine Reihe von Faktoren bei der Dehnung der Lunge zur Geltung kommen, die in entgegengesetzten Richtungen wirksam sind: die Streckung der geschlängelten Kapillaren, wie ihre Verlängerung und Verbreiterung trage zur Vergrößerung der Gefäßkapazität bei, während die Abflachung der Gefäße bei der Dehnung ihr Lumen verringern muß. Ein erhöhter Intraalveolardruck, wie beim Aufblasen der Lunge von der Trachea aus, verstärkt die kapazitätsvermindernden Momente, eine intraalveolare Druckerniedrigung, wie bei der natürlichen Atmung, schwächt sie ab. Durch Beobachtungen an einem Modell, das aus engen in eine Kautschukmembran eingeschmolzenen elastischen Röhrchen gebildet wurde, suchte Tendeloo Aufschluß über den Einfluß der Dehnung auf die Kapazität der Röhrchen zu erhalten. Er gelangte zu dem Schlusse, daß eine mäßige Dehnung zu einer Zunahme der Kapazität führe, daß diese aber bei fortgesetzter Dehnung wieder einer Abnahme Platz mache. Er weist außerdem darauf hin, daß eine erhöhte Kapazität der Gefäße auch noch nicht mit einer Herabsetzung der Widerstände für den Blutstrom identisch ist, da die Streckung und Erweiterung der Kapillaren zwar diese Widerstände verringern, die Verlängerung der Gefäße sie jedoch erhöht. Schließlich hebt Tendeloo auch noch hervor, daß auch die Bedeutung der Strombeschleunigung für den intrapulmonalen Gaswechsel keineswegs unter allen Umständen die gleiche zu sein braucht, daß es möglicherweise ein Optimum für die Berührungsdauer des Hämoglobins mit der Alveolarluft gibt, oberhalb und unterhalb dessen die O-Aufnahme sich weniger günstig gestaltet.

Tendeloo betont die Unsicherheit, die in bezug auf den Einfluß des Lungenvolumens auf das Verhalten des intraalveolaren Gaswechsels noch herrscht, namentlich im Gegensatz zu Bohr^{38, 39)}, der in der Erleichterung der Blutzirkulation durch die Lunge eines der wichtigsten Momente erblickt, durch welche die erhöhte Mittelstellung der Lunge die respiratorischen Leistungen zu fördern vermag, wodurch sie die Bedeutung eines kompensatorischen Reflexes bei erhöhten Anforderungen an den respiratorischen Stoffwechsel oder bei pathologischen Störungen des Gasaustausches, namentlich beim Lungenemphysem (s. S. 515) gewinnen kann. Demgegenüber macht Tendeloo geltend, daß eine gewisse Begünstigung des Lungenkreislaufes zwar bei einer mäßigen Volumzunahme der Lunge denkbar sei, daß aber eine so beträchtliche Erweiterung der Alveolen, wie sie bei dem substantiellen Emphysem zustandekommt, wahrscheinlich mit einer Erschwerung des Blutdurchtritts durch die Lungenkapillaren einhergeht.

Von einem der Bohrschen Auffassung geradezu entgegengesetzten Standpunkt ging Sauerbruch¹²⁹⁾ aus, indem er die bei einseitigem offenem Pneumothorax auftretende Dyspnoe dadurch zu erklären suchte, daß durch die kollabierte Lunge eine sehr viel größere Blutmenge fließe als durch die in normaler Ausdehnung verbliebene gesunde Lunge. Die Insuffizienz der Atmung ergebe sich beim Pneumothorax hauptsächlich daraus, daß der größte Teil des Lungenblutstromes durch die aus der Atmung ausgeschaltete Lunge unarterialisiert zum Herzen zurückfließt. Sauerbruch stützt sich dabei auf Beobachtungen von Sackur¹³⁰⁾, der aus dem Grade der Verminderung des O-Gehalts im Karotisblute die Verteilung des Blutstromes auf beide Lungen bei

einseitigem Pneumothorax zu berechnen suchte. Gegen diese Berechnungen erhebt indessen Brauer¹¹⁶⁾ den Einwand, daß Sackur die Verschlechterung der von der gesunden Lunge geatmeten Luft durch die „Pendelluft“ nicht berücksichtige, die bei der Expiration aus der gesunden in die Kollaps-lunge dringe und bei der Inspiration aus dieser wieder in die atmende Lunge gelange. Durch die Wirkung dieser „Pendelluft“ sucht Brauer auch die übrigen Beobachtungen zu erklären, die Sauerbruch zur Stütze für seine „Kurzschlußtheorie“ beigebracht hat, so namentlich das Ausbleiben der Dyspnoe, sobald die außer Tätigkeit gesetzte Lunge vom Bronchus her aufgeblasen und dann nach Abklemmung des Bronchus gebläht erhalten bleibt. Durch diese Versuchsanordnung würde eben die Entstehung der Pendelluft vermieden. Die Anschauungen von Sauerbruch aber haben neuerdings eine sehr wesentliche Unterstützung durch Cloëtta²⁴²⁾ gefunden, der auf Grund von eingehenden Untersuchungen zu dem Schlusse gelangt, daß die Durchblutung der Lungen im Expirationszustand eine bessere ist als bei der inspiratorischen Aufblähung mit Luft.

Ob überhaupt die von dem Dehnungszustande der Lunge abhängigen Änderungen in der Kapazität der Lungenkapillaren für die Widerstände im kleinen Kreislauf wesentlich ins Gewicht fallen, könnte fraglich erscheinen angesichts der zuerst von Lichtheim¹³²⁾ gemachten Beobachtungen, daß eine Verlegung der größeren Hälfte der Lungengefäßbahn fast gar keinen Einfluß auf die Druckverhältnisse im großen und kleinen Kreislauf ausübt. Gegenüber den Einwänden von Landgraf¹³¹⁾ sind diese Angaben Lichtheims durch Untersuchungen von Tigerstedt¹³³⁾ und namentlich auch von D. Gerhardt¹³⁴⁾ in vollem Umfange bestätigt. Offenbar ist die Weite der Lungengefäßbahn so groß, daß sie ohne Erhöhung der Widerstände eine Einschränkung auf etwa die Hälfte verträgt. Ja selbst eine weitergehende Einschränkung, wie sie durch Unterbindung von 3—4 Lungenlappen erzielt wird, kann durch eine geringe Mehrarbeit des rechten Ventrikels so ausgeglichen werden, daß merkliche Störungen im kleinen Kreislauf sich nicht ergeben.

Allerdings fand Gerhardt¹³⁶⁾ in neueren Versuchen, daß nach Ölinjektion in die v. jugularis und dadurch bewirkte Fettembolie in die Lungenkapillaren der Druck im rechten Ventrikel erheblich anstieg, und er führt aus, daß, wenn auch nicht die „Hubarbeit“ des Herzens, so doch die „Strömungsarbeit“ durch Einengung der Blutbahn in den Lungen beträchtlich gesteigert werden kann.

Von sehr viel größerer Wirkung als die Einengung der Blutbahn erweist sich jedenfalls für den Lungenkreislauf die Erhöhung des **intrapulmonalen Druckes**. Gerhardt¹³⁴⁾ vermochte zu zeigen, daß nicht nur bei der stärkeren Drucksteigerung während des Hustens und Pressens, wo schon das Anschwellen der Halsvenen die Zirkulationsstörung erkennen läßt, sondern bereits bei einer recht geringen Zunahme des intrabronchialen Druckes ganz erhebliche Störungen der Blutzirkulation zustande kommen können. Schon bei einer Steigerung des intratrachealen Druckes um 8 mm Hg — also bei einer Höhe, die nur $\frac{1}{3}$ derjenigen beträgt, die der Druck beim lauten Singen erreichen kann —, zeigt sich nicht nur ein Ansteigen des Druckes in der Pulmonalarterie und der Vena jugularis, sondern auch ein erhebliches Absinken des Karotisdruckes, als Beweis dafür, daß der rechte Ventrikel das durch die Kompression der Lungenkapillaren geschaffene Hindernis nicht genügend zu kompensieren vermocht hat. Daß es sich hierbei nicht um eine Erschwerung

des Abflusses aus den Körpervenen durch die Erhöhung des Thoraxbinnendruckes gehandelt hatte, geht daraus hervor, daß nach breiter Eröffnung des Thorax sich die gleichen Erscheinungen bei der gleichen Höhe des intrapulmonalen Druckes einstellten.

In neueren Versuchen an dem Körper entnommenen und künstlich durchströmten Lungen konnten Gerhardt¹³⁶⁾ und Romanoff²²⁹⁾ bestätigen, daß die Zunahme des Druckes im Lungenlufttraum den Lungenblutstrom beträchtlich zu erschweren vermag, während jede Erniedrigung des auf der Lunge lastenden Außendruckes den Blutlauf durch die Lunge erleichtert.

Dieser größere Einfluß des intrapulmonalen Druckes auf die Widerstände im kleinen Kreislauf im Vergleich zu dem Einfluß einer Einengung des Strombettes erklärt es, daß man Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels weniger in solchen Fällen findet, in denen größere Teile der Lunge zerstört oder ausgeschaltet sind, als in solchen Fällen, in denen der intraalveoläre Druck besonders häufig erhöht wird, wie bei den mit chronischem Husten einhergehenden Zuständen, namentlich aber den Zuständen, die, wie das Lungenemphysem und das Asthma, mit vorwiegend expiratorischer Dyspnoe einhergehen.

Wie durch Steigerung des intrapulmonalen Druckes, so kann auch durch eine Erhöhung des auf der Pleura lastenden Druckes eine Kompression der Lungenkapillaren bewirkt werden. Bemerkenswerterweise zeigte es sich bei Untersuchungen von Gerhardt¹³⁵⁾, daß bei Flüssigkeitseingießungen in die Pleura, solange es sich nicht um exzessiv große Mengen handelt, erhebliche Zirkulationsstörungen nicht eintreten brauchen. Offenbar, weil durch eine Vertiefung der Atmung und eine stärkere inspiratorische Einstellung des Thorax die Druckverhältnisse wieder ausgeglichen werden. In der Tat fand Gerhardt auch bei seinen neueren Untersuchungen, in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Weitz¹³⁷⁾ und Bard¹³⁸⁾, daß selbst bei sehr großen pleuritischen Exsudaten der negative Thoraxbinnendruck nicht nur erhalten zu bleiben pflegt, sondern oft genug sogar noch erheblich tiefer sinken kann als in der Norm (bis auf — 14 bis — 20). Wenn frühere Beobachter häufiger positive Druckwerte in Pleuraexsudaten gefunden haben, so lag es, wie Gerhardt hervorhebt, offenbar daran, daß der hydrostatische Druck der in der Pleura enthaltenen Flüssigkeit nicht, wie es sich gebührt, in Abzug gebracht war. In der Inspiration positive Druckwerte können ja auch nur in solchen Fällen mit der Erhaltung der Atmung vereinbar sein, wenn sie in abgekapselten, von dicken Schwarten umgebenen Hohlräumen gefunden werden.

Die bedeutend vermehrte Anstrengung der Inspirationsmuskeln, die zur Erhaltung eines negativen Thoraxbinnendruckes bei großen pleuritischen Exsudaten notwendig ist, glaubt übrigens Gerhardt¹³⁴⁾ für die Erklärung der plötzlichen Todesfälle heranziehen zu dürfen, wie sie bei großen Pleuraexsudaten sich ereignen können. Die bisher gegebenen Erklärungen — Abknickung der großen Gefäße (Trousseau, Bartels, Rosenbach), Schädigung des Herzmuskels (Leichtenstern), Einengung der Strombahn in der Lunge (Traube) — erwiesen sich als unzulänglich. Dagegen wäre es denkbar, daß ein plötzliches Versagen der überanstrengten Atemmuskeln, die nur durch ihre maximalen Leistungen den intrathorakalen Druck auf annähernd normalen negativen Werten zu erhalten vermochten, zu einem plötzlichen Versagen von Atmung und Kreislauf führen könnte.

b) Beschaffenheit des Blutes.

Eine erhöhte **Aufnahmefähigkeit für den Sauerstoff** kann das Blut dadurch erlangen, daß entweder die Menge des Hämoglobins und die Zahl der roten Blutkörperchen vermehrt wird, oder aber dadurch, daß die spezifische O-Kapazität des Hämoglobins gesteigert wird. Das Verhalten dieser Faktoren ist bereits von Paltauf in diesem Bande (S. 104 und 110) eingehend besprochen worden, und es soll daher hier nur in Kürze ihre Bedeutung für die Kompensation der Atmungsinsuffizienz erörtert werden.

1. Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt.

Naunyn¹³⁹⁾ war der erste, der eine erhebliche **Zunahme des Hämoglobingehalts** bei Zuständen chronischer Dyspnoe beobachtet hat. Er bezog sie auf eine ungenügende Oxydation des Hämoglobins infolge des O-Mangels. Eine **Vermehrung der Blutkörperchenzahl** bei Cyanotischen hat Malassez¹⁴⁰⁾ zuerst beschrieben. Seitdem ist in zahlreichen Untersuchungen¹⁴⁰⁾ das Vorkommen einer Polyglobulie im Gefolge venöser Stauungen, bei uncompensierten Herzfehlern, namentlich bei der kongenitalen Pulmonalstenose, festgestellt worden. Man hat ihre Entstehung in verschiedener Weise zu erklären gesucht (Nägeli¹⁴¹⁾). Auf ihre Bedeutung als kompensatorische Einrichtung ist man aber erst aufmerksam geworden, als man die Veränderungen des Blutes im Hochgebirge kennen gelernt hatte. Paul Bert¹⁴¹⁾ war es wohl, der auf Grund seiner Beobachtungen am Blut von Tieren, die in einer Höhe von 4000 m gelebt hatten, zuerst den Gedanken ausgesprochen hat, daß ungünstige Bedingungen für die O-Versorgung im Organismus dadurch kompensiert werden könnten, daß die Menge der O-Träger im Blute zunehme. Später fand Viault¹⁴²⁾, daß das Blut in der stark verdünnten Luft der Cordilleren bei 4392 m über dem Meeresspiegel den gleichen O-Gehalt zeigte wie in der Ebene, und er vermochte dieses darauf zurückzuführen, daß die Wirkung der Luftverdünnung durch eine Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen und durch eine Zunahme des Hämoglobins ausgeglichen wird. Größere Kreise fingen sich mit dieser Frage zu beschäftigen an, nachdem auf Veranlassung von Miescher¹⁴⁰⁾ eine Anzahl von eingehenden Untersuchungen (von Egger u. a.) über den Einfluß des Höhenklimas auf die Zahl der roten Blutkörperchen ausgeführt wurden. Durch zahlreiche Arbeiten¹⁴⁷⁾ wurden seitdem die tatsächlichen Verhältnisse einigermaßen klargestellt. In bezug auf die Deutung der Erscheinungen und die Erklärung ihrer Entstehung gehen allerdings die Ansichten noch jetzt außerordentlich auseinander.

Danach findet zunächst überall da, wo verdünnte Luft geatmet wird, im Hochgebirge (außer vielen anderen namentlich Zuntz^{3, 150)}, sowie Abderhalden¹⁴⁸⁾), in der pneumatischen Kammer (Grawitz, Schaumann und Rosenquist¹⁵¹⁾, Fießler), bei Luftballonfahrten (Abderhalden, H. v. Schrötter und Zuntz), bei Anwendung der Kuhnschen Lungen-saugmaske (Kuhn, Grober u. a.¹⁴⁹⁾) in einer fast gesetzmäßigen Weise eine Zunahme der Erythrocytenzahl im Blute statt. Bei Übergang zu normalem Atmosphärendruck kehrt diese wieder sehr rasch zur Norm zurück. Der Erythrocytenmenge parallel steigt und fällt auch der Hämoglobingehalt, wie namentlich Abderhalden¹⁴⁸⁾ in sorgfältigen Untersuchungen gezeigt hat. Bei diesen rasch auftretenden Vermehrungen, bei denen die Erythrocytenzahl

in 24 Stunden um 6—800000 im cmm steigen kann, handelt es sich jedenfalls nicht, wie Miescher und seine Schüler angenommen haben, um eine Neubildung von roten Blutkörperchen. Auch die von Sahli, Limbeck und Grawitz gemachte Annahme einer Eindickung des Blutes durch starke Verdunstung von Wasser, läßt sich nicht aufrechterhalten. Es kommt vielmehr zur Erklärung dieser Polyglobulie entweder, wie Zuntz meint, eine ungleiche Verteilung der Erythrocyten auf die verschiedenen Gefäßgebiete des Organismus in Frage oder, wie Bunge und Abderhalden angenommen haben und neuerdings auch Grawitz es für wahrscheinlich hält, ein durch vasomotorische Vorgänge herbeigeführter Übergang von Plasma aus dem Blut in die Gewebe statt, der zu einer „Oligoplasmie“ im Blute führt. Vielleicht auch darf man mit Luce¹⁵²⁾ annehmen, daß es sich bei dieser „Erythrocytose“ um eine ähnliche Ausschwemmung der bereits im Knochenmark vorgebildeten Reserven handelt wie bei der „Leukocytose“.

Von dieser rasch vorübergehenden Erythrocytose zu trennen ist die bei längerem Aufenthalt im Hochgebirge zustande kommende Vermehrung der roten Blutkörperchen. Bei dieser kann es sich jedenfalls nicht allein um eine ungleiche Verteilung der Erythrocyten handeln, da man hier keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Gefäßgebieten gefunden hat, und auch bei der Rückkehr in die Ebene der Ausgleich nicht sofort, sondern erst nach mehreren Tagen erfolgt. Hier kommt vielmehr neben der starken Konzentration des Blutes durch Übertritt von Plasma in die Gewebe höchst wahrscheinlich auch eine wirkliche Neubildung von roten Blutkörperchen in Betracht. Dafür spricht der Umstand, daß auch die Gesamtmenge des Hämoglobins ansteigt (Jaquet und Suter, Abderhalden¹⁴⁵⁾), sowie auch, daß man im Knochenmark Veränderungen findet, die auf eine erhöhte Tätigkeit hinweisen (Zuntz³⁾).

Masing und Morawitz¹⁴⁷⁾ glauben aus dem Ausbleiben einer erhöhten O-Zehrung des steril aufgefangenen Blutes schließen zu dürfen, daß das Höhenklima beim Menschen keine merkliche Steigerung der Blutbildung bewirkt, doch dauerte bei ihren Versuchen der Aufenthalt in einer Höhe von 3000 m nur 10 Tage.

Daß es sich hierbei nicht um die mechanischen Wirkungen der Luftverdünnung handelt, zeigte Sellier¹⁵³⁾, indem er die gleichen Erscheinungen durch Atmung O-armer Luft bei vollem Barometerdruck zu erzeugen vermochte. Ebenso geht aus Untersuchungen von Jaquet^{153, 154)} hervor, daß nicht die niedrige Temperatur, und aus Untersuchungen von C. F. Meyer¹⁵⁶⁾, daß nicht die Einwirkung des Lichtes die Blutveränderung herbeizuführen vermag. Es handelt sich bei dieser offenbar vielmehr um eine Reaktion auf die O-Armut der Luft, um analoge Vorgänge wie bei der Polyglobulie bei schweren Zirkulationsstörungen, bei denen v. Koranyi, Breitner, Bence, Pierre Marie, Reinert, Kuhn, Grober ebenfalls eine vermehrte Neubildung von roten Blutkörperchen angenommen haben. Luce¹⁵²⁾ ist übrigens der Ansicht, daß solche Erythrocytosen bei chronischen Erkrankungen der Atmungs- und Kreislauforgane ein relativ häufiges Vorkommen darstellen, welches nur deshalb oft übersehen wird, weil häufig der Färbeindex der Erythrocyten vermindert ist, so daß bei der Hämoglobinbestimmung keine abnorm hohen Werte gefunden werden, auch dann nicht, wenn die Erythrocytenzahl bis auf 7—8 Millionen gestiegen ist.

In ähnlicher Weise, als Ausdruck eines kompensatorischen Vorganges bei ungenügender O-Versorgung ist wahrscheinlich auch die bei der Kohlen-

oxydvergiftung von Reinhold¹⁵⁷⁾ Limbeck, Münzer, Palma beobachtete Erythrocytose zu deuten.

Auch die als selbständige Krankheitsform auftretende „Polycythaemie rubra“ hat man auf eine primäre Störung des Gaswechsels, sei es infolge einer gesteigerten Gewebsatmung (Senator) oder eines herabgesetzten O-Bindungsvermögens des Blutes (Lommel, Mohr), zurückführen wollen. Luce suchte neuerdings zu zeigen, daß diese Auffassung sich auch mit der von Weintraud ausgesprochenen Ansicht vereinigen läßt, der zufolge eine Insuffizienz der hämolytischen Milzfunktion dem Leiden zugrunde liegt.

Wie man auch die Entstehung der Erythrocytose bei gestörtem Gaswechsel erklären mag, die Auffassung derselben als einer kompensatorischen Einrichtung, die die O-Versorgung zu fördern vermag, ist in jedem Falle berechtigt. Denn auch, wenn nicht eine Neubildung von roten Blutkörperchen, sondern nur eine starke Konzentration des Blutes durch Plasmaaustritt bei verringerter Gesamtmenge angenommen werden müßte, so würde doch der höhere Erythrocytengehalt des Blutes dazu führen, daß bei gleicher Geschwindigkeit des Blutstromes in der Zeiteinheit eine größere Hämoglobinmenge durch die Lunge sich bewegte als bei normaler Beschaffenheit des Blutes (Abderhalden).

Eine ähnliche Bedeutung hat man auch der Verkleinerung der roten Blutkörperchen zugeschrieben, die mit der Polycythämie einherzugehen pflegt. Auch sie trägt dazu bei, die Gesamtoberfläche der roten Blutkörperchen zu vergrößern und den Gasaustausch zu erleichtern.

Bei Erhöhung des Luftdrucks auf zwei Atmosphären fand Bornstein²⁴³⁾ eine Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins, die sie aber nur auf eine Zunahme des Wassergehalts im Blute zurückführen konnte. Im Gegensatz dazu ergaben die Untersuchungen von Aron²⁴⁹⁾ eine Zunahme des Hämoglobingehalts sowie der Sauerstoffkapazität in verdichteter Luft.

In bezug auf die von Durig²⁴⁴⁾ u. a. gegen die Lehre von der Hyperglobulie im Höhenklima erhobenen Einwände sei hier auf Paltauf (S. 110) verwiesen.

2. Die Sauerstoffkapazität des Hämoglobins.

Während es bis vor kurzem noch keinem Zweifel unterlag, daß nur die Menge des im Blute enthaltenen Hämoglobins für das O-Bindungsvermögen des Blutes maßgebend ist, ist in neuerer Zeit die Frage aufgeworfen worden, ob nicht auch durch gewisse Änderungen in der Beschaffenheit des Hämoglobins seine Aufnahmefähigkeit für O verändert sein kann¹⁵⁸⁾. Durch Hüfner galt es als festgestellt, daß eine unter allen Umständen konstante Zusammensetzung des Hämoglobins und ein bestimmtes molekulares Verhältnis zwischen dem Hämoglobin und dem durch dieses gebundenen O anzunehmen sei. Ein Molekül Hämoglobin binde 1 Molekül O. Dementsprechend komme auf 1 g Hämoglobin etwa 1,56 ccm O (bei 0° und 760 mm). Im Gegensatz dazu ist Bohr¹⁵⁹⁾ auf Grund seiner Untersuchungen zu der Überzeugung gelangt, daß sich im Blute ein Gemisch von verschiedenen Farbstoffen mit verschiedener O-Bindung findet, und daß dadurch gewisse Schwankungen der „spezifischen Sauerstoffkapazität“ des Blutes bei verschiedenen Individuen und unter besonderen Verhältnissen sich erklären. Untersuchungen von Abrahamson, Haldane, Tobiesen lieferten experimentelle Bestätigungen dieser Ansicht. Namentlich vermochten Haldane und Smith¹⁶⁰⁾ durch Zentrifugieren verschiedene Schichten von Blutkörperchen voneinander zu trennen, deren verschiedenes O-Bindungsvermögen beträchtliche Unter-

schiede zeigte. Diese Variationen der O-Kapazität führt Bohr auf die besonderen Eigenschaften des Blutfarbstoffes zurück, die in der Bindung des Hämochromogens an das Globin begründet sind. Wenn auch das eisenhaltige Hämochromogen der eigentliche Träger des O ist, so bildet doch die für die O-Versorgung des Organismus so wichtige Fähigkeit des Blutfarbstoffes, mit Sauerstoff eine dissoziabile Verbindung zu liefern, d. h. bei niedriger O-Spannung von seinem O abzugeben, eine Funktion der eisenfreien Eiweißkomponente, des Globins. Das Hämochromogen vermag zwar ebensoviel O zu binden wie die entsprechende Menge von Hämoglobin, aber die O-Verbindung des Hämochromogens, das Hämatin, unterscheidet sich von der O-Verbindung des Hämoglobins, dem Oxyhämoglobin, dadurch, daß das Hämatin im Vakuum seinen O nicht abzugeben vermag, wie es der Blutfarbstoff tut. Erst durch die Verbindung mit dem Globin gewinnt das Hämatin die Fähigkeit der Dissoziabilität. Bohr nimmt nun an, daß die Menge des im Hämoglobin enthaltenen Globins, seine Qualität und die Festigkeit seiner Bindung gewisse Modifikationen im O-Aufnahmevermögen bedingen können, die es bewirken, daß das Verhältnis der maximalen O-Bindung zur Eisenmenge des Blutes nicht unter allen Umständen das gleiche ist. Untersuchungen, die in v. Freys Laboratorium vor kurzem von Gürber und Inagaki¹⁶¹⁾ ausgeführt sind, haben zu Ergebnissen geführt, die die Anschauungen von Bohr zu bestätigen scheinen. Andererseits sind von v. Reinbold¹⁵⁸⁾ neuerdings gewisse Bedenken gegen diese Anschauungen erhoben worden.

Wieweit nun durch eine Zunahme der O-Kapazität des Hämoglobins ein Ausgleich für krankhafte Störungen der O-Versorgung gegeben sein kann, ist bis jetzt nur für anämische Zustände untersucht worden. Frühere Untersuchungen von Kraus, Koßler und Scholz¹⁶²⁾ hatten ein negatives Resultat ergeben: das O-Bindungsvermögen des Blutes schien durchaus seinem Hämoglobingehalt zu entsprechen. Dagegen kam in neueren Untersuchungen, die Mohr¹¹³⁾, sowie Plesch¹¹⁴⁾ aus der Krausschen Klinik publiziert haben, eine Zunahme der O-Kapazität in Fällen, in denen der Hämoglobingehalt des Blutes gesunken war, deutlich zum Ausdruck. Masing und Siebeck¹⁶⁴⁾ fanden dagegen, daß das Hämoglobin sowohl im normalen wie im krankhaft veränderten Blute ein ziemlich konstantes O-Bindungsvermögen besitzt, das einer Bindung von 2 Atomen O auf jedes Atom Fe entspricht. Mohr läßt die Frage offen, ob die relative Erhöhung des O-Gehaltes im hämoglobinarmen Blut auf eine Mobilisierung einer bereits vorhandenen normalen Hämoglobinmodifikation von höherer spezifischer O-Kapazität zurückzuführen sei, oder auf die Neubildung einer besonderen eisenreicheren Hämoglobinart. Jedenfalls könne im Hämoglobin selbst ein wesentlicher Faktor für die Regulierung der O-Zufuhr bei anämischen Zuständen gegeben sein.

Daß man umgekehrt bei der Polycythaemie rubra ein herabgesetztes O-Bindungsvermögen des Hämoglobins gefunden hat, ist bereits an früherer Stelle (S. 188) erwähnt.

3. Der Gasaustausch in den Lungen und in den Geweben.

Für das Verständnis der Vorgänge bei dem Gasaustausch in den Lungen und in den Geweben ist es nötig, sich zunächst an folgendes zu erinnern: Wenn auch die im Blute enthaltenen Gase nur zum kleinsten Teil einfach absorbiert, zum größten Teil aber chemisch gebunden sind, so ist es

doch zunächst nur der kleine in der Flüssigkeit absorbierte Anteil, an dem der Spannungsausgleich der Gase in den Lungen wie in den Geweben sich vollzieht. Durch das Vorhandensein der dissoziablen chemischen Verbindungen ist nur dafür gesorgt, daß die Mengen der mit dem Blute transportierten und ausgetauschten Gase weit größer sein können, als es bei einer einfachen Absorption dieser Gase durch das Blut möglich gewesen wäre.

Das gilt zunächst für den Sauerstoff, von dem bei der in der Alveolarluft herrschenden Spannung nur 0,65 Volumen-Prozent im Plasma einfach absorbiert sind, während der Rest von den 18,5 Volumen-Prozent, die durchschnittlich im menschlichen Blute enthalten sind, an das Hämoglobin der roten Blutkörperchen gebunden ist. Weil die Verbindung des Hämoglobins mit O dissoziabel ist, und somit auch die Menge des an das Hämoglobin gebundenen O von der Spannung dieses Gases abhängig ist, so muß beim Gasaustausch sich nicht nur ein Gleichgewicht zwischen der O-Spannung im Plasma und in der Lungenluft, bzw. der in den Geweben enthaltenen Flüssigkeit herstellen, sondern es muß auch der O-Gehalt des Hämoglobins sich auf den der O-Spannung des Plasma entsprechenden Wert einstellen. Kehrt nun das Blut, nachdem es einen mehr oder weniger großen Teil seines O in den Geweben abgegeben hat, mit verringerter O-Spannung in die Lungen zurück, so tritt zunächst O aus der Alveolarluft in das Plasma über. Dieser O wird aber dem Plasma durch das Hämoglobin so lange immer wieder entzogen, bis sowohl das Plasma wie das Hämoglobin sich so weit mit O gesättigt haben, als es bei der in der Alveolarluft herrschenden O-Spannung möglich ist. Das Umgekehrte vollzieht sich in den Geweben, wo infolge des fortwährenden O-Verbrauchs die O-Spannung sehr niedrig ist. Hier gibt zunächst das Plasma O an die Gewebsflüssigkeit ab. In dem Maße, in dem dadurch die O-Spannung im Plasma sinkt, gibt das Hämoglobin wieder O an das Plasma ab, und so kann durch die fortschreitende Dissoziation des Hämoglobins der O-Gehalt des Plasma immer wieder ergänzt werden, unter Umständen so lange, bis fast die letzten Reste des ans Hämoglobin gebundenen O im Blute verbraucht sind.

Ganz analog gestalten sich die Verhältnisse beim Transport der Kohlensäure, von der auch nur ein Bruchteil — durchschnittlich 2 Volumen-Prozent, also etwa $\frac{1}{20}$ des gesamten Kohlensäuregehalts — im Blute einfach gelöst ist. Die Hauptmasse der Kohlensäure wird an die Alkalien des Blutes gebunden, und auch diese Bindung ist abhängig von der Höhe der herrschenden Kohlensäurespannung. Zum geringen Teil nur handelt es sich darum, daß Alkalikarbonat an den Orten höherer Spannung durch Aufnahme von Kohlensäure in Bikarbonat übergehen kann und an den Orten niedriger Spannung wieder die Kohlensäure abzugeben vermag. In der Hauptsache kommt hier in Betracht, daß die im Plasma und in den Blutkörperchen enthaltenen Eiweißstoffe mit der Kohlensäure um den Besitz der Alkalien streiten, daß sie bei hoher Kohlensäurespannung aus ihren Alkaliverbindungen durch die Kohlensäure verdrängt werden, bei niedriger CO_2 -Spannung aber ihrerseits wieder die CO_2 frei machen, indem sie selbst in Alkalalbuminat übergehen. Auch das in den Blutkörperchen enthaltene Hämoglobin beteiligt sich an diesen Vorgängen, und zwar in zwiefacher Weise: einmal, indem sein Globin wie die anderen Eiweißstoffe Alkalien der CO_2 zu entziehen und an die CO_2 wieder abzugeben vermag, dann aber, indem das Hämoglobin auch seinerseits CO_2 zu binden imstande ist (siehe S. 539).

Für den Ausgleich der CO_2 -Spannung kommt zunächst ebenfalls nur der einfach absorbierte Anteil der CO_2 in Betracht. Das Freiwerden von gebundener CO_2 bei sinkender Spannung dieses Gases im Blute unterhält aber in den Lungen ein für den Abfluß der CO_2 sehr viel günstigeres Gefälle, wie andererseits die chemische Bindung der CO_2 in dem durch alle Körpergewebe fließenden Blute seine Aufnahmefähigkeit für CO_2 erhöht.

In neuester Zeit hat Wo. Ostwald²⁵⁰⁾ zu zeigen gesucht, daß die Aufnahme des O wie der CO_2 durch das Hämoglobin nicht als eine chemische Bindung, sondern als ein „Adsorptions“vorgang aufzufassen sei. Durch eine solche Auffassung wird indessen an den vorstehenden Betrachtungen nichts geändert, da sich auch bei der Adsorption ein reversibles Gleichgewicht einstellt, das von der Höhe der Gasspannungen abhängig ist.

a) Der Gasaustausch bei der äußeren Atmung.

Bei den außerordentlich günstigen Verhältnissen, die für den Ausgleich der Gasspannungen sowohl durch die Verteilung des Blutes auf die große respiratorische Oberfläche der Lunge wie durch die enorme Gesamtoberfläche der roten Blutkörperchen gegeben ist, vollzieht sich sowohl der Gasaustausch zwischen der Lungenluft und dem Blutplasma, wie der zwischen Plasma und roten Blutkörperchen so schnell, daß in der Norm die wenigen Sekunden des Aufenthaltes des Blutes in der Lunge schon ausreichen, um eine Ergänzung des O-Gehalts des venösen Blutes bis zu den normalen Werten des arteriellen Blutes zu ermöglichen. Allerdings bleiben diese Werte noch zurück gegenüber der höchsten Grenze der Aufnahmefähigkeit des Blutes für O, wie sie in einer Atmosphäre von reinem O erreicht werden kann. Nach den Untersuchungen von Hüfner¹⁶⁵⁾ mit reinem Hämoglobin blieb bei einem Partiardruck des O, wie er in den Lungenalveolen gegeben ist, noch 7,2 % des Hämoglobins sauerstofffrei. Nach Löwy und Zuntz¹⁶⁶⁾ ist das Sättigungsdefizit im Blute sogar noch viel höher. Es kann bis 18 % der bei der Berührung mit reinem O erreichbaren vollen Sättigungsgröße betragen.

Wie sich unter pathologischen Verhältnissen die Vorgänge beim Gasaustausch gestalten, darüber ist nicht viel bekannt. Eine genaue Betrachtung der Bedingungen, von denen der Gasaustausch in den Lungen wie in den Geweben abhängig ist, macht es indessen sehr wahrscheinlich, daß sie bei Krankheitszuständen mancherlei Modifikationen erfahren müssen.

1. Die Diffusion der Gase in den Lungen.

Der **Gasaustausch** zwischen dem Blutplasma und der in den Lungenalveolen enthaltenen Luft vollzieht sich zunächst nach den physikalischen Gesetzen der Hydrodiffusion und Absorption der Gase. Auch wenn, wie man es in neuerer Zeit angenommen hat, eine spezifische aktive Zelltätigkeit (siehe unten) bei dem respiratorischen Gasaustausch mitwirken sollte, so blieben doch für die Wanderung der Gase durch die Oberflächenschicht der Flüssigkeit, in welche die Zellen eingeschlossen sind, allein die Diffusionsgesetze maßgebend, und sie behielten dadurch einen entscheidenden Einfluß auf den Verlauf des Gaswechsels.

Nach den Gesetzen der Diffusion ist nun die in der Zeiteinheit diffundierende Gasmenge abhängig von der Aufnahmefähigkeit der Flüssigkeit für das Gas, von der Differenz der Gasspannung in den beiden Grenzschichten und von der Größe der Berührungsfläche. Die Menge des durch eine

Flüssigkeitsschicht hindurchtretenden Gases ist ferner umgekehrt proportional der Dicke dieser Schicht.

Die **spezifische Aufnahmefähigkeit** der Körperflüssigkeiten für Gase ist größeren Schwankungen nicht unterworfen. Sie ist zwar durch die Gegenwart von gelösten festen Bestandteilen etwas niedriger als die des Wassers, doch ist die Differenz nur gering. Der Absorptionskoeffizient des Blutplasmas für Gase beträgt immer noch 97,5 ‰ von dem des Wassers und der Absorptionskoeffizient des Gesamtblutes läßt sich auf 92 ‰ von dem des Wassers berechnen (siehe Bohr¹⁶⁷). Änderungen des Absorptionskoeffizienten infolge von Veränderungen der Blutzusammensetzung spielen daher wahrscheinlich keine wesentliche Rolle beim Gasaustausch.

Dagegen ist die **Differenz der Gasspannungen** zwischen dem Blute einerseits und der Alveolarluft andererseits eine sehr variable Größe. Sie ändert sich schon während des Durchtritts des Blutes durch die Lungen. Sie ist am höchsten beim Eintritt des Blutes in die Lunge und ist fast vollständig ausgeglichen in dem Augenblicke, wo das Blut die Lunge verläßt. Unter abnormen Verhältnissen kann die Spannungsdifferenz sich erheblich ändern, und sie bildet eines der wichtigsten Regulationsmittel beim Gasaustausch in der Lunge. Die Gasspannung in den Alveolen hängt, wie wir gesehen haben (siehe S. 486), vor allem von der Ventilationsgröße ab, durch deren Zunahme sie der Gasspannung der atmosphärischen Luft genähert wird. Die Spannung der Gase in dem der Lunge zugeführten Blute wird durch den Grad der Ausnützung des Blutes in den Geweben sehr erheblich beeinflusst. Je O-ärmer und CO₂-reicher das Blut zur Lunge zurückkehrt, um so rascher muß sich der Gasaustausch mit der Alveolenluft vollziehen, und so ist in der Vergrößerung der Spannungsdifferenz zugleich ein wirksames Mittel für den Ausgleich der Atemstörung in gewissen Fällen gegeben. Es kommen hier namentlich die anämischen Zustände in Betracht, bei denen Mohr¹¹³), in Übereinstimmung mit älteren Beobachtungen von Finkler¹⁶⁸), an anämisch gemachten Hunden eine beträchtliche Steigerung der O-Ausnützung feststellen konnte, der er eine große Bedeutung für die Kompensation der gestörten O-Versorgung beilegt. Auch bei arbeitenden Herzkranken kehrt, wie Kraus³³) gezeigt hat, das Blut O-ärmer und CO₂-reicher zur Lunge zurück.

Die Erklärung dieses Befundes durch eine stärkere Ausnützung des langsamer durch die Gewebe fließenden Blutes glaubt Kraus zwar zurückweisen zu müssen. Er ging aber dabei von der Voraussetzung aus, daß auch beim Gesunden der O-Gehalt im venösen Blute bei der Arbeit nicht sinkt, einer Voraussetzung, die nach den Befunden von Zuntz und Hagemann¹⁴), sowie Löwy und H. v. Schrötter¹¹¹) nicht mehr zutreffend erscheint.

Die **respiratorische Oberfläche** der Lunge ist so groß, daß sie schon bei den normalen Triebkräften den Durchtritt einer weit größeren O Menge gestatten würde, als es selbst für die größte Arbeitsleistung notwendig ist. Aeby¹⁶⁹) berechnet die Oberfläche der Lunge eines erwachsenen Mannes auf 80 qm, Zuntz¹⁷¹) bei einem Luftvolumen der Lunge von 3000 ccm auf 90 qm, Hüfner¹⁷⁰) sogar auf 140 qm. Unter Zugrundelegung der bekannten Werte für die in Betracht kommenden Faktoren berechnen Löwy und Zuntz¹⁶) die O-Menge, die durch die gesamte Lungenoberfläche hindurchtreten könnte, auf 9495 ccm in der Minute, während nur 250 ccm in der Ruhe, 3000 ccm bei maximaler Arbeitsleistung erforderlich wären.

Diese Verhältnisse machen es begreiflich, daß sehr erhebliche Verklei-

nerungen der respiratorischen Oberfläche, wie sie bei Ausschaltung von größeren Lungenabschnitten durch Infiltration, Kompression oder Zerstörung von Lungengewebe, durch Verlegung von größeren Bronchien oder Verstopfung von Lungengefäßen zustande kommen, ohne nennenswerte Störungen des Gasaustausches einhergehen können, doch kommt es hierbei sehr wesentlich auf das Verhalten der Blutzirkulation an (s. S. 485). Das Erhaltenbleiben des Blutstromes in einem Teil der Lunge, der von der Luftzufuhr ausgeschaltet ist, läßt einen vollständigen Ausgleich der Atemstörungen durch gesteigerte Ventilation nicht zustande kommen.

Mit der Vergrößerung des Lungenvolumens nimmt selbstverständlich die Lungenoberfläche zu, und zwar im Verhältnis des Quadrates aus der Kubikwurzel des Volumens. Bei den respiratorischen Schwankungen des Lungenvolumens wird die Vergrößerung der Oberfläche während der Inspiration durch ihre Verkleinerung während der Expiration ausgeglichen, so daß für die durchschnittliche Größe der respiratorischen Fläche die Mittelkapazität der Lunge maßgebend ist. In der Zunahme der respiratorischen Oberfläche erblickte daher Bohr, wie bereits besprochen (s. S. 515), auch eines der wichtigsten Momente, durch welches die Vergrößerung der Mittelkapazität der Lunge die Bedeutung eines kompensatorischen Reflexes bei den verschiedenen Zuständen gewinnen kann. Selbst die Vergrößerung des Lungenvolumens bei chronischem substantiellem Lungenemphysem sieht er als einen zweckmäßigen Ausgleich für die Verkleinerung der Atemfläche durch den Schwund der interalveolären Scheidewände an. Er setzt sich damit in Gegensatz zu der landläufigen Auffassung, der zufolge die Lungenerweiterung durch Abnahme der Elastizität das Primäre ist, und der Untergang der Septa, wie die Obliteration von Lungenkapillaren erst eine Folge der durch die Dehnung verursachten Ernährungsstörung des Gewebes ist.

Eine Vergrößerung der respiratorischen Oberfläche ohne Zunahme des Lungenvolumens, ja selbst bei gleichzeitiger Verringerung des Luftgehalts, spielt vielleicht auch eine gewisse Rolle bei der Stauungslunge, in der die erweiterten Blutkapillarschlingen sich knospenartig in das Lumen der Alveolen vorwölben (s. S. 519).

Die **Dicke der Schicht**, die der Sauerstoff von der Oberfläche der Alveolarwand bis zu den Blutkapillaren zu durchwandern hat, ist von Hüfner auf 0,004 mm geschätzt worden. Löwy und Zuntz gelangen zu der gleichen Schätzung. Während aber Hüfner sich zu der Annahme veranlaßt sieht, daß das Lungengewebe dem Gasdurchtritt einen erheblich größeren Widerstand entgegensetzt als das Wasser, kamen Löwy und Zuntz¹⁷²⁾ auf Grund von Untersuchungen an der Froschlunge zu der Überzeugung, daß das Lungengewebe sowohl im lebenden wie im abgetöteten Zustande Gase sogar schneller durchläßt als eine gleich dicke Schicht reinen Wassers.

Der Frage, ob durch Verdünnung der trennenden Schicht eine kompensatorische Erleichterung des Gasaustausches in manchen Fällen bewirkt wird, scheint noch niemand näher getreten zu sein. Es wäre denkbar, daß dieses ein Moment ist, welches bei den Vergrößerungen des Lungenvolumens, wie beim Emphysem, wesentlich ins Gewicht fällt.

Durch eine Dickenzunahme der trennenden Schicht, wie bei entzündlicher Schwellung oder seröser Durchtränkung der Alveolarwandungen, bei Flüssigkeitsansammlungen auf der Innenfläche der Alveolarwandungen kann jedenfalls eine sehr erhebliche Erschwerung des Gasaustausches verursacht

werden. Löwy und Zuntz¹⁶⁾ berechnen, daß z. B. durch maximale Anfüllung der Alveolen mit transsudierter Flüssigkeit beim Lungenödem der Widerstand bis auf das 25fache steigen und damit die hindurchtretende O-Menge bei gleichen Triebkräften auf $\frac{1}{25}$ sinken könnte.

2. Die sekretorische Tätigkeit der Lunge.

Während man in den Ergebnissen der älteren Untersuchungen, die namentlich von der Ludwigschen und Pflügerschen Schule ausgeführt waren, nur Bestätigungen für die Anschauung erblickt hatte, daß der Austausch der Gase in den Lungen streng nach den Gesetzen der Gasdiffusion erfolgt, ist Bohr¹⁷³⁾ bei der Vergleichung der Spannung der Gase im Blute mit der Spannung in der an der Bifurkationsstelle der Trachea entnommenen Lungenluft zu der Überzeugung gekommen, daß die Diffusionsgesetze allein nicht ausreichen, um die Verhältnisse des Gasaustausches in der Lunge zu erklären. Er fand, daß die O-Spannung im Blute höhere Werte erreichen kann als in der Alveolenluft und der CO₂-Gehalt im Blute niedriger werden kann als der der Lungenluft, daß also die Gase von den Orten mit niedriger Spannung nach den Orten mit höherer Spannung bewegt werden können. Er schloß daraus, daß die zelligen Elemente der Lunge, die Alveolarepithelien und wahrscheinlich auch die Gefäßendothelien, eine aktive Tätigkeit bei dem Gasaustausch ausüben können, die mit der sekretorischen Tätigkeit von Drüsenzellen zu vergleichen sei. Die namentlich von Frédéricq¹⁷⁴⁾ und Weißgerber¹⁷⁵⁾ gegen die Beweiskraft seiner Versuche erhobenen Einwände vermochte Bohr¹⁷⁶⁾ zu widerlegen. Andererseits lieferten Versuche von Haldane¹⁷⁷⁾ eine Bestätigung der Bohrschen Ansicht, die auch durch eine Reihe von analogen Beobachtungen auf anderen Gebieten, wie z. B. die unzweifelhaft stattfindende O-Sekretion in der Schwimmblase der Fische gestützt wird. Neuere Untersuchungen von Krogh¹⁷⁸⁾, R. du Bois-Reymond²⁴⁵⁾, Frédéricq²⁴⁶⁾ sprechen allerdings wieder durchaus gegen die Richtigkeit der Bohrschen Annahme, während Haldane und Douglas²⁴⁷⁾ zu der Annahme gelangen, daß zwar unter normalen Bedingungen die O-Aufnahme aus der Lunge lediglich durch Diffusion erfolgt, daß aber bei O-Mangel in den Geweben auch eine aktive Tätigkeit der Lungenepithelien in die Erscheinung treten kann.

Wieweit eine solche **sekretorische Funktion der Lunge** bei dem Ausgleich von Störungen des Gaswechsels eine Rolle spielt, läßt sich vorläufig noch nicht entscheiden. Wie andere Drüsenfunktionen, so müßte auch eine derartige Funktion der Lunge dem regulierenden Einfluß des Nervensystems und des zirkulierenden Blutes unterliegen. Doch sind vorläufig irgendwelche bestimmte Erfahrungen in dieser Richtung nicht bekannt geworden. Nur haben einzelne Autoren daran gedacht, daß gewisse Erscheinungen bei Kreislaufstörungen am besten durch die Annahme einer Beeinflussung der gassekretorischen Funktion erklärt werden könnten. So hat Kraus³⁴⁾ es für wahrscheinlich gehalten, daß die von ihm gefundene Störung der CO₂-Ausscheidung wie die vorausgesetzte Störung der O-Aufnahme bei Herzkranken (s. S. 488) in der Hauptsache auf eine Beeinträchtigung der O-absorbierenden und CO₂-sezernierenden Drüsenfunktion der Lunge zurückzuführen sei. Romberg¹⁷⁹⁾ weist darauf hin, daß die weitgehende Abhängigkeit der Lungenatmung von der Geschwindigkeit des Blutstromes am besten mit der Auffassung von Bohr zu vereinbaren sei, derzufolge vitale Vorgänge an den Alveolarepithelien und Kapillarendothelien bei dem Gasaustausch eine Rolle spielen.

b) Der Gasaustausch bei der inneren Atmung.

Der **Gasaustausch zwischen dem Blute und den Körpergeweben** vollzieht sich zunächst ebenfalls nach den Gesetzen der Gasdiffusion. Ob hierbei außerdem auch noch eine spezifische Zelltätigkeit der Kapillarendothelien mitwirkt, ist nicht sicher erwiesen; doch ist dieses immerhin vielleicht nicht unwahrscheinlich.

Die Anpassung der O-Zufuhr an den O-Bedarf der Gewebe, wie die Anpassung der CO_2 -Abfuhr an den Umfang der CO_2 -Bildung wird zunächst vermittelt durch die besondere Art der chemischen Bindung der Gase im Blute, von der bereits die Rede war, und die es ermöglicht, daß weit größere Mengen von Gasen in Austausch treten können, als es allein durch die Absorption im Blutplasma geschehen könnte (s. S. 534). Bei erhöhter Intensität der in den Geweben verlaufenden Oxydationsprozesse wie bei pathologischen Störungen des Gasaustausches werden durch Veränderungen der Blutmischung sowie durch Nervenreflexe alle jene kompensatorischen Vorgänge ausgelöst, die, wie sie den Gasaustausch in der Lunge zu fördern vermögen, so auch für den Gaswechsel in den Geweben günstigere Bedingungen herbeizuführen imstande sind.

So kann die auch für den Verlauf des Gaswechsels wie der inneren Atmung in erster Linie maßgebende Differenz der Gasspannungen zwischen Blutplasma und den Gewebsflüssigkeiten dadurch erhöht werden, daß im arteriellen Blute durch eine verbesserte Lungenventilation und durch eine Beschleunigung des Blutstromes der O-Gehalt erhöht und der CO_2 -Gehalt erniedrigt wird, während gleichzeitig in den Geweben durch einen intensiveren Verbrauch die O-Spannung verringert und durch eine gesteigerte CO_2 -Bildung vermehrt wird. Die Größe der den Austausch vermittelnden Berührungsflächen wird erhöht, einmal durch die auf vasomotorischem Wege zustande kommende Erweiterung der Blutkapillaren in den Organen, die bei vermehrten Arbeitsleistungen mehr O brauchen und mehr CO_2 bilden, und andererseits durch die Änderungen des Blutes, die mit einer Vergrößerung der Gesamtoberfläche der roten Blutkörperchen einhergehen (S. 530).

Neben diesen bereits besprochenen Vorgängen kommen aber auch noch einige besondere Momente in Betracht, die auf den Verlauf des Gaswechsels bei der inneren Atmung einzuwirken imstande sind und vielleicht gerade bei pathologischen Störungen der Atmung wesentlich als kompensatorische Vorrichtungen sich geltend machen können.

Das eine ist **der Einfluß der Kohlensäure-Spannung auf die Sauerstoff-Kapazität des Hämoglobins**, den Bohr, Hasselbalch und Krogh¹⁵⁰⁾ nachgewiesen haben. Wir haben bereits erwähnt (s. S. 534), daß das Hämoglobin auch CO_2 zu binden imstande ist. Diese Bindung der CO_2 erfolgt nun zwar nicht an derselben Stelle wie die Bindung des Sauerstoffs oder des Kohlenoxyds, nicht durch den eisenhaltigen Paarling, sondern durch das Globin. Sie ist aber, wie die genannten Autoren gezeigt haben, von einer gewissen Rückwirkung auf das Aufnahmevermögen des Hämoglobins für Sauerstoff. Bohr stellt sich den Vorgang so vor, daß durch den Eintritt der CO_2 in das Globinmolekül, dessen Affinität zum Hämatin und damit die O-Kapazität des Hämoglobins verändert wird. Bohr hat diesen Einfluß der CO_2 auf den O-Gehalt des Hämoglobins genau verfolgt, und er gelangt zu der Überzeugung, daß in ihm ein sehr wirksames Mittel gegeben ist,

durch welches innerhalb gewisser Grenzen die O-Konzentration des Plasmas den wechselnden Bedürfnissen der Gewebszellen angepaßt werden kann. Wenn infolge einer Steigerung der Oxydationsprozesse und eines vermehrten O-Verbrauchs bei dem Übergang des arteriellen Blutes in venöses der O-Gehalt des Blutes stärker abnimmt, dann vermag die gleichzeitig in größerer Menge gebildete CO_2 durch Beschleunigung der Dissoziation des Oxy-Hämoglobins die O-Spannung im Blute so zu erhöhen, daß eine für die O-Versorgung der Gewebszellen noch ausreichende O-Konzentration im Blutplasma erhalten bleibt.

Es liegt auf der Hand, daß gerade unter pathologischen Verhältnissen, bei denen durch ungenügende Arterialisierung des Blutes oder durch Verlangsamung des Blutstromes die O-Versorgung der Gewebe erschwert ist, durch die gleichzeitig sich stauende CO_2 eine regulatorische Wirkung in dieser Richtung ausgeübt werden könnte.

Ob noch in anderer Weise bei dem Übergang des arteriellen Blutes in venöses die „spezifische O-Kapazität“ des Hämoglobins (s. S. 532) sich ändern kann, ist nicht sicher erwiesen. Bohr glaubt solche Veränderungen häufig, aber nicht konstant angetroffen zu haben.

Auf die **Spannungsverhältnisse der CO_2** übt der O-Gehalt des Blutes eine merkbare Wirkung nicht aus. Dagegen kann die Spannung der CO_2 im Blute sehr wesentlich durch ein anderes Moment beeinflusst werden, nämlich durch die Alkaleszenz der Gewebssäfte und des Blutes, die namentlich durch das Auftreten von sauren Produkten des intermediären Stoffwechsels sehr wesentlich verändert werden kann. Die Anwesenheit von stärkeren Säuren im Blute verdrängt die CO_2 aus ihren Alkaliverbindungen und erhöht damit ihre Spannung. Dadurch wird einerseits die Abgabe der CO_2 in der Lunge gefördert, andererseits die soeben besprochene Einwirkung der CO_2 auf die O-Spannung und die Ausnutzung des O in den Geweben indirekt begünstigt. Die Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten trägt somit neben anderen Momenten auch dazu bei, daß bei anstrengender Muskelarbeit trotz erhöhter CO_2 -Produktion der CO_2 -Gehalt des arteriellen Blutes sogar unter die Norm zu sinken pflegt.

Diese Wirkung der Säuren bedingt es, daß die Menge der im Blute enthaltenen CO_2 direkt als ein Maßstab für den Grad der Blutaalkaleszenz angesehen werden kann, d. h. als ein Ausdruck für die Menge der zur CO_2 -Bindung verfügbaren Alkalien. Dementsprechend hat man außerordentlich niedrige Werte für den CO_2 -Gehalt im Blute nicht nur bei experimenteller Säurevergiftung (Walter¹⁸¹)) gefunden, sondern namentlich auch bei Coma diabeticum (Minkowski¹⁸²), Kraus¹⁸²) und anderen Formen der Acidose, so beim Fieber (Minkowski¹⁸⁴)), bei der Phosphorvergiftung (Hans Meyer¹⁸⁵)).

Bei den exzessiven Verminderungen der CO_2 , wie ich sie z. B. bei Coma diabeticum gefunden habe (wo der CO_2 -Gehalt des arteriellen Blutes bis auf 3% gesunken war, also fast auf den Wert, der durch einfache Absorption des Gases erreicht werden kann), mag allerdings noch die Wirkung einer gesteigerten Ventilation infolge der durch die Acidose bewirkten eigenartigen Dyspnoe mitgespielt haben.

Gleichwohl darf dieser niedrige Wert der CO_2 doch als der wahre Indikator der Alkaleszenz in dem Sinne angesehen werden, als er dem in einem bestimmten Momente gegebenen Gleichgewichtszustand zwischen den mannigfachen im Blute enthaltenen sauren und basischen Verbindungen entspricht, der eben in der vorhandenen Menge der schwächsten Säure seinen Ausdruck findet. Da dieser Gleichgewichtszustand

ein labiler ist, so beweist es nichts, wenn er durch Schütteln des Blutes mit einer CO_2 -Atmosphäre von stärkerer Konzentration (Loewy und Münzer¹⁵⁶) verschoben werden kann, indem dabei eine größere Menge von CO_2 ins Blut aufgenommen wird.

Auch dieses Sinken der Alkaleszenz der Gewebssäfte könnte man als einen kompensatorischen Vorgang deuten. Man könnte sagen, die Anhäufung der mangelhaft oxydierten sauren Produkte führt durch Erregung des Respirationszentrums zu einer vermehrten Zufuhr des für ihre Oxydation notwendigen Sauerstoffs. Das würde aber nur für jene Fälle zutreffend sein, in denen eine ungenügende O-Zufuhr als die Ursache der Acidose anzusehen ist (s. S. 468). In vielen Fällen ist aber die Oxydationsstörung, die zur Acidose führt, nicht auf einen O-Mangel zurückzuführen. Bei der diabetischen Acidose ist z. B. der O-Gehalt des Blutes durchaus nicht vermindert, und die Ursache der gestörten Oxydation bestimmter Substanzen liegt hier vielmehr in der Erkrankung der Organe, deren Aufgabe es ist, die Oxydation zu vermitteln oder die die Oxydation vermittelnden Fermente zu produzieren.

Literatur.

- 1) **Katzenstein**, Pflügers Arch. **XLIX**, 500.
- 2) **Gruber**, Zeitschr. f. Biol. **XXVIII**, 66.
- 3) **Zuntz, Loewy, Müller, Caspari**, Höhenklima und Bergwanderungen. Berlin 1906.
- 4) **Hannover**, de quantitate relativa et absoluta acidi carbonici ab homine sano et aegroto exhalati. Kopenhagen 1845. 82.
- 5) **Möller**, Zeitschr. f. Biol. 1878. **XIV**, 542.
- 6) **Gautier**, Chimie appliquée à la physiologie. p. 512.
- 7) **Regnard**, Recherches expériment. pathol. des combustions respiratoires. Paris 1878. p. 346.
- 8) Siehe Literatur bei **Fr. Kraus**, Zeitschr. f. klin. Med. 1893. **XXII**, 587 und **Matthes**, in v. Noordens Handb. d. Pathol. des Stoffwechsels. 2. Aufl. 1906. **I**, 875.
- 9) **Kartaschefsky**, Über die Wirkung des Sauerstoffmangels usw. Inaug.-Dissert. St. Petersburg 1906.
- 10) **Bohr u. Henriques**, Skandinav. Arch. 1894. **V**, 232; Archives de physiologie 1897. S. 819.
- 11) **Zuntz u. Hagemann**, Stoffwechsel an Pferden. Berlin 1898. Ergänzungsband zu den landwirtsch. Jahrb. 1898. **XXVIII**.
- 12) **Bohr**, Nagels Handb. d. Physiol. 1905. **I**, 197ff.
- 13) **Barcroft**, Zur Lehre vom Blutgaswechsel in den verschiedenen Organen; Asher-Spiros Ergebn. d. Physiol. 1908. **VII**, 716—770.
- 14) **Morawitz u. Pratt**, Münchner med. Wochenschr. Nr. 35. 1908.
- 15) **A. Loewy**, Pathologie der Respiration in v. Korányi u. Richter, Physikalische Chemie u. Medizin. 1908. **II**, 32.
- 16) **Zuntz u. Loewy** in Michaelis, Handbuch der Sauerstofftherapie. Berlin 1906.
- 17) **Marcet**, Proc. of the Royal Soc. 1895. **LVII**.
- 18) **Eykmann**, Weekblad Nederl. Tydschr. v. geneesk. 1899. **I**, 13.
- 19) **Zwaardemaker u. Ouwehand**, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904. Suppl.-Bd. S. 291.
- 20) **Bohr** in Nagels Handb. d. Physiol. **I**, 139.
- 21) **Loewy u. Zuntz**, Pflügers Arch. **LXVI**, 477.
- 22) **Tissot**, Comptes rendus de la Soc. de Biologie. **LIV**, 682.
- 23) **Geppert**, Charité-Annalen IX.
- 24) **Alois Pick**, Zeitschr. f. klin. Med. 1889. **XVI**.
- 25) **Winternitz**, Handbuch d. Therapie der chronischen Lungenschwindsucht von Schroeder u. Blumenfeld. Leipzig 1904. S. 901.
- 26) **Loewy**, Virchows Arch. 1891. **CXXII**, 218.
- 27) **Gréhan et Quinquaud**, Journ. de physiol. 1882. S. 469.

- 28) **Sackur**, Zeitschr. f. klin. Med. 1896. **XXIX**, 25.
- 29) **Harley**, Journal of Physiol. 1894. **XXV**; 1900. **XXXIII**.
- 30) **Sauerbruch**. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin u. Chirurgie. 1904. **XIII**, 399.
- 31) **v. Bohr**, (20) S. 174.
- 32) **Thoma u. Weil**, Virchows Arch. **LXXV**, 483.
- 33) **Kraus**, Die Ermüdung als Maß der Konstitution. Biblioth. med. 1897. **I** 3, 12.
- 34) **Dreser**. Über die Bilanz zwischen Atemleistung und Atembedürfnis. Naturforscherversammlung Aachen. 1900. **II** 2, 26.
- 35) **Treves**, Arch. ital. de biolog. 1899. **XXXI**, 130.
- 36) **Hofbauer u. Holzknecht**. Zur Physiol. und Pathol. der Atmung. Jena 1907. (9. Mitteilung.)
- 37) **Bohr**, (20) S. 168.
- 38) **Bohr**. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. **LXXXVIII**, 415, 390.
Rubow, ibid. 1908. **XCII**, 255.
- 39) **Bohr u. Tendeloo**. Verhdlgn. der Naturforschervers. Dresden. 1907. **I**, 243.
- 40) **Bönniger**, Verhdlgn. des Kongr. f. inn. Med. 1908. S. 514; Zeitschr. f. exp. Path. 1908. **V**.
- 41) **Durig**, Zeitschr. f. Physiologie. 1903. **XVII**, 258.
- 42) **Schieffer**, Arch. f. klin. Med. 1907. **LXXXIX**, 604.
- 43) **Tendeloo**, Studien über die Ursachen der Lungenkrankheiten. Wiesbaden 1902.
- 44) **Speck**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **XLV**.
- 45) **Löwy**, Pflügers Arch. **XLIX**.
- 46) **Zerner**, Wiener klin. Wochenschr. 1891.
- 47) **Dreser**, Pflügers Arch. 1898. **LXXII**.
- 48) Siehe **Du Bois-Reymond**. Mechanik der Atmung in Asher-Spiros Ergebnissen der Physiologie. 1902. **I** 2, 402.
- 49) **ten Have**, Ademgrootte, ademsnelheid, ademarbeit. Diss. Utrecht 1906.
- 50) **L. Hermann**. Pflügers Arch. 1879. **XX**, 395; vgl. auch seine Polemik mit Bernstein, ibid. 1878. **XVII**, 617; 1882. **XXVIII**, 229; 1883. **XXX**, 276; 1884. **XXXV**, 362; 1885. **XXXV**, 26.
- 51) Ausführliche Literaturangaben bei **Roth**. Brauers Beitr. zur Klinik der Tuberkulose **IV**, 437. Über den interpleuralen Druck. Inaug.-Diss. Marburg.
- 52) **Rudolf Fick**. Über die Atemmuskeln. Arch. f. Anat. 1897. Suppl. S. 43.
- 53) Siehe Literatur bei **Boruttau u. Nagels** Handb. der Physiol. 1909. **I**, 28 und bei **Einthoven**, Pflügers Arch. 1891. **LI**, 367.
- 54) **Mac Callum**. Bulletin of the John Hopkins Hospital. Aug. 1908.
- 55) **Sihle**, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1906. Suppl. S. 145.
- 56) **Luciani**, Arch. per le scienze mediche 1877.
- 57) **Aducco**, Atti della R. Acad. della scienze di Torino. 1887. **XXII**.
- 58) **Martin u. Hartwill**, Journal of Physiol. 1879—80. **II**, 24.
- 59) **Bergendal u. Bergmann**. Skandin. Arch. f. Physiol. 1896. **II**, 178.
- 60) **Weidenfeld**, Wiener akadem. Sitzungsberichte 1892 u. 1894.
- 61) **Keith**. Proc. of the anatom. Soc. May 1903; Journal of Anat. and physiol. 1905. **XXXIX**.
- 62) Siehe **Fick** ⁵²⁾.
- 63) **Wenckebach**. Sammlung klinischer Vorträge. Innere Med. Nr. 140—141. (Ser. XV, Heft 15—16. Leipzig 1907.)
- 64) **De la Camp**, Zeitschr. f. klin. Med. 1903. **IL**, 411.
Schürmayer, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. 1907. **X**, 353.
Hofbauer u. Holzknecht (36).
- 65) **Litten**. Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 13. Kongr. f. inn. Med. 1895.
- 66) **Hultkrantz**, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1891. **III**, 70.
- 67) **C. Gerhardt**, Der Stand des Diaphragma 1860.
- 68) **Hofbauer**, Zeitschr. f. klin. Med. 1907. **LXI**, 589.
- 69) **Rubow**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. **XCII**, 255.
- 70) **Rosenthal**, Arch. f. Physiol. 1882. S. 152.
- 71) **I. Schreiber**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **XXXIII**.
- 72) **Schlippe**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. **LXXXVI**, 450.
- 73) **Adamkiewitsch u. Jakobsohn**, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1873. S. 483.

- 74) **Aron**, Virchows Arch. 1891. **CXXVI**, 517.
- 75) **van der Brugh**, Nieuwe metingen der interpleurale drukking. I.-D. Leyden 1896.
- 76) **Liebermeister**, Zentralbl. f. allg. Pathol. **XVIII**.
- 77) **Traube**, Ges. Beitr. z. Pathol. u. Physiol. **I**, 100.
- 78) **Lichtheim**, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **X**.
- 79) **Friedrich**, Arch. f. klin. Chir. 1907. **LXXXII**.
- 80) **Brauer**, Zieglers Beitr. z. path. Anat. **VII**. Suppl. 1905.
- 81) **Sihle**, Arch. f. Physiol. Suppl. 1905.
- 82) **Donders**, Physiol. des Menschen. 2. Aufl. 1859. S. 414—416.
- 83) **Aron**, Virchows Arch. 1892. **CXXIX**.
- 84) **I. R. Ewald**, Pflügers Arch. 1879. **XIX**, 464.
- 85) **Heinr. v. Recklinghausen**, Pflügers Arch. 1896. **LXII**, 482.
- 86) **West**, Brit. med. Journ. 1887. p. 393.
- 87) **Brauer**, Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir. 1904. **XIII**.
- 88) **A. Fick**, Festschrift des Vereins für Naturkunde zu Cassel. 1885.
- 89) **Sewall and Pollard**, Journ. of Physiol. 1890. **XI**, 159.
- 90) **Mosso**, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1878. S. 463; Atti della R. Acad. di Torino 1897.
- 91) **Luciani**, Physiologie des Menschen. Deutsch von Baglioni u. Winterstein. **I**, 346.
- 92) Siehe **Magnus** in Asher-Spiros Ergebnissen der Physiol. S. 444.
- 93) **De la Camp u. Mohr**, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. **I**.
- 94) **Williams**, Americ. Journ. of the medical sciences. 1897. S. 665.
- 95) **Bernhardt**, Die Erkrankungen peripherischer Nerven in Nothnagels Handbuch 1898. **IX**, 2.
- 96) **A. Fraenkel**, Spez. Pathol. u. Therapie der Lungenkrankheiten. 1904. **I**, 73.
- 97) **Hofbauer**, Zentralbl. f. klin. Med. 1905.
- 98) **Gerhardt**, Deutsche Zeitschr. f. kin. Med. 1896. **XXX**.
- 99) **Kienböck**, Wiener klin. Wochenschr. 1898. Nr. 22 und 51.
- 100) **v. Schroetter**, Münchner med. Wochenschr. 1904. S. 1326.
- 101) **Bittorf**, *ibid.* 1908. Nr. 44.
- 102) — *ibid.* 1910. Nr. 25.
- 103) **Guilloz u. Henriot**, zitiert von de la Camp⁶⁴).
- 104) **Krause**, Virchows Arch. **XCVIII**, 294.
- 105) **Israel u. Remak**, Berliner klin. Wochenschr. 1888. Nr. 7.
- 106) **B. Fraenkel**, Berliner klin. Wochenschr. 1888. Nr. 8.
- 107) **Siebeck**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. **C**, 204.
- 108) **Haldane u. Priestley**, Journ. of Physiol. 1905. **XXXII**; siehe auch **Morawitz u. Siebeck**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. **XCVII**, 209.
- 109) **Arnsperger**, Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir. 1901. **VIII**, 367.
- 110) **Deneke**, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. **XIII**, 28.
- 111) **Loewy und v. Schrötter**, Untersuchungen über die Blutzirkulation beim Menschen. Berlin 1905. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905. **I**.
- 112) **Bohr**, Nagels Handb. **I**, 176.
- 113) **Mohr**, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906. **II**, 435.
- 114) **Plesch u. v. Bergmann**, Verhdl. des XXVII. Kongr. f. inn. Med. 1909. S. 306.
- 115) **Plesch**, Hämodynamische Studien. Berlin 1909.
- 116) **Brauer**, Über Pneumothorax. Universitätsprogramm. Marburg 1905; siehe auch **Roth**, Brauers Beitr. **IV**, 437.
- 117) **Hofbauer**, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 13.
- 118) **C. Hasse**, Arch. f. Anat. 1906. S. 288.
- 119) **Julius Schmid**, Pflügers Arch. 1909. **CXXXVI**, 165.
- 120) **Ledderhose**, Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir. 1905. **XV**.
- 121) Siehe Literatur bei **Alex. Strubell**, Über die Vasomotoren der Lungengefäße. Arch. f. Physiol. 1906. Suppl. S. 328; **E. Weber**, Arch. f. Physiol. 1910. Suppl. 377.
- 122) **Funke u. Latschenberger**, Pflügers Arch. 1877. ,
- 123) **Heger u. Spehl**, Archives de Biologie. 1881. **II**, 153.
- 124) **de Jager**, Over the bloedbeweging in de longen. Diss. Leiden 1879; Pflügers Arch. **XX**.

- 125) **Poiseuille**, Comptes rendus. 1852. **XLI**.
- 126) **Einbrodt**, Wiener akad. Sitzungsbericht med.-naturw. Kl. 1860. **XL**.
- 127) **Quincke u. Pfeiffer**, Arch. f. Physiol. 1871.
- 128) **Tendeloo**, Studien über die Ursachen der Lungenkrankheiten. Wiesbaden 1902. S. 64; Verhdlgn. d. 79. Naturforscherversammlung 1907. I, 260.
- 129) **Sauerbruch**, Mitteilungen aus den Grenzgebiet. d. Med. u. Chir. 1904. **XIII**. Heft 3.
- 130) **Sackur**, Zeitschr. f. klin. Med. 1896. **XXIX**, 25; Virchows Arch. **CL**, 150.
- 131) **Langraf**, Zeitschr. f. klin. Med. **XX**.
- 132) **Lichtheim**, Die Störungen des Lungenkreislaufs. Berlin 1876.
- 133) **Tigerstedt**, Skand. Arch. f. Physiol. 1902. **XIV**.
- 134) **D. Gerhardt**, Zeitschr. f. klin. Med. 1904. **LV**, 195. (Festschrift für Naunyn.)
- 135) — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Suppl. 1908. (Festschrift für Schmiedeberg.)
- 136) — Verhdlgn. der naturforschenden Gesellschaft in Basel 1910. **XXI**.
- 137) **Weitz**, Arch. f. klin. Med. 1908. **XCII**, 526.
- 138) **Bard**, Revue de Médecine. 1902. **XXII**.
- 139) **Naunyn**, Corresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte. 1872. S. 300.
- 140) **Malassez**, De la numération des globules rouges du sang. Paris 1873. Archiv de physiol. 1873.
- 141) **Paul Bert**, Comptes rendus. 1882. p. 805.
- 142) **Viault**, Comptes rendus. 1890—1891.
- 143) **Oskar Bruns**, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 42. S. 2169.
- 144) **Bondi u. A. Müller**, Verhdlgn. des Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1909. 313.
- 145) **Naegeli**, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1908.
- 146) **Miescher**, Corresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte. 1893. **XXIV**. Nr. 24.
- 147) Siehe Literatur bei **Zuntz u. Mitarb.** 3), **Naegeli**¹⁴⁵ und **Grawitz**. Pathologie des Blutes. III. Aufl. 1900. S. 622 und 651; **Masing u. Morawitz**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. **XCVIII**, 301; **Paltauf** in diesem Bande S. 106.
- 148) **Abderhalden**, Zeitschr. f. Biologie. 1902. **XLIII**; Med. Klinik. 1905. Nr. 6; Pflügers Archiv. 1905. **CX**.
- 149) **Kuhn**, Therapeutische Monatshefte. 1910. Heft 9.
- 150) **Zuntz**, Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 748.
- 151) **Schaumann u. Rosenqvist**, Zeitschr. f. klin. Med. 1898. **XXXV**, 162.
- 152) **Luce**, Medizinische Klinik. 1909. Nr. 4—5.
- 153) **Jaquet u. Suter**, Corresp.-Bl. für Schweizer Ärzte. 1898. Nr. 4.
- 154) **Jaquet**, Über die physiol. Wirkung des Höhenklimas. Basel 14. 1904.
- 155) **Sellier**, Influence de la tension de l'oxygène sur l'hématopoëse. Bordeaux 1895.
- 156) **C. F. Meyer**, Einfluß des Lichtes im Höhenklima. Basel 1900.
- 157) **Reinhold**, Münchner med. Wochenschr. 1904. S. 739.
- 158) Literatur bei **Bohr** in Nagels Handb. d. Physiol. 1909. I, 93ff. und bei **v. Reinbold**, Zentralbl. f. die ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels. 1910. Nr. 18.
- 159) **Bohr**, Skand. Arch. f. Physiol. 1891. **III**, 101.
- 160) **Haldane und Smith**, Journal of Physiol. 1894. **XVI**, 468.
- 161) **Gürber u. Inagaki**, Zeitschr. f. Biologie. 1908.
- 162) **Kraus, Köbler u. Scholz**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899. **XLII**, 323.
- 163) **Hüfner**, Archiv f. Physiologie. 1894. S. 130; 1903. S. 217.
- 164) **Masing u. Siebeck**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. **IC**, 130.
- 165) **Hüfner**, Arch. f. Physiol. 1901.
- 166) **Loewy u. Zuntz**, Arch. f. Physiol. 1904.
- 167) **Bohr** in Nagels Handb. I, 62.
- 168) **Finkler**, Pflügers Arch. **X**, 385.
- 169) **Aeby**, ibid. 1883. **XXXI**.
- 170) **Hüfner**, Arch. f. Physiol. 1897.
- 171) **Zuntz** in Hermanns Handb. d. Physiol. **IV**.
- 172) **Loewy u. Zuntz**, Arch. f. Physiol. 1904. S. 166.
- 173) **Bohr**, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1890. **II**, 236.
- 174) **Frédéricq**, Zentralbl. f. Physiol. 1893. **VII**, 33; 1894. **VIII**, 34.
- 175) **Weißgerber**, Arch. de Biol. 1896. **XIV**, 441.

- 176) Bohr in Nagels Handb. I, 142.
- 177) Haldane, Journal of Physiol. 1896. XX; 1897. XXII.
- 178) Krogh, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1910, XXIII, 248.
- 179) Romberg, Herzkrankheiten in Ebstein-Schwalbes Handb. der prakt. Med. I.
- 180) Bohr, Hasselbalch u. Krogh, Zentralbl. f. Physiol. 1904. XVII, 662; Skandin. Arch. f. Physiol. 1904. XVI, 402.
- 181) Walter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877. VII, 145.
- 182) Minkowski, in Naunyn, Mitteil. aus d. med. Klinik zu Königsberg. Leipzig 1888.
- 183) Kraus, Zeitschr. f. Heilkunde. 1889. X.
- 184) Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885. XIX, 209.
- 185) Hans Meyer, ibid. 1884. XIV; 1885. XVII.
- 186) Loewy u. Münzer, Arch. f. Physiol. 1901. S. 81 u. 174.
- 187) Durig, Zentralbl. f. Physiologie. 1903. XVII, 258.
- 188) Schieffer, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. XCII, 54.
- 189) Hofbauer, Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 2205.
- 190) Oskar Bruns, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. 1909. VII.
- 191) Hasselbalch, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. XCIII, 53.
- 192) Siebeck, ibid. 1909. XCVII, 219.
- 193) O. Bruns, Medizinische Klinik. 1910. Nr. 39. S. 1524.
- 194) Bittorff u. Forschbach, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 25; Zeitschr. f. klin. Med. 1910. LXX.
- 195) Morawitz u. Siebeck, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. XCVII, 201.
- 196) Biot, Lyon médical 1876. Étude clinique et expérimentelle sur la respiration de Cheyne-Stokes. Paris 1878.
- 197) Cheyne, Dublin. Hosp. Reports. II, 217.
- 198) Stokes, Die Krankheiten des Herzens und der Aorta. Denkschr. v. Lindwurm 1855. S. 267.
- 199) Fränkel, Lungenkrankheiten, 1890. I, 35..
- 200) Löwit, Prager med. Wochenschr. 1880. S. 47.
- 201) Knoll, Lotos. Neue Folge III—IV. Prag 1883.
- 202) Traube, Ges. Beiträge II. 1882. III, 103.
- 203) Leube, Berliner klin. Wochenschr. 1870. Nr. 15.
- 204) Filehne, ibid. 1874. Nr. 13 und 14. Über das Cheyne-Stokesche Atemphänomen. Habilitationsschrift. Erlangen 1874.
- 205) Fraenkel, Zeitschr. f. klin. Med. IV, 34.
- 206) Luchsinger u. Sokolow, Pflügers Arch. XXIII, 283.
- 207) Langendorff, Arch. f. Physiol. 1881. S. 241; Breslauer ärztl. Zeitschr. 1885. Nr. 14.
- 208) Rosenbach, Zeitschr. f. klin. Med. I, 583; Artikel Cheyne-Stokesches Atemphänomen in Eulenburs Enzyklopädie.
- 209) Frugoni, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 22. S. 1005. Policlinico 1910.
- 210) — Neurologisches Zentralblatt 1908.
- 211) Hofbauer, Schmidts med. Jahrbücher. 1904. CCLXXXIV, 1.
- 212) Mosso, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1878. S. 441. 1886. Suppl. 37.
- 213) Unverricht, Kongreß f. inn. Med. 1888. S. 231. 1892. S. 399.
- 214) R. F. Fuchs, Sitzber. physik.-med. Soz. in Erlangen. 1908. XL; 1909. XLI.
- 215) Sonne, Zeitschr. f. klin. Med. 1911. LXXII, 320.
- 216) Siebeck, Skand. Arch. f. Physiol. 1911. XXV, 81; Arch. f. klin. Med. 1911. CII, 590.
- 217) Porges, Leimdörfer u. Marcovici, Wiener klin. Wochenschr. 1910.
- 218) Leimdörfer, Biochem. Zeitschr. 1910. XXII, 45.
- 219) Siebeck, Zeitschr. f. Biologie. 1911. LV, 257.
- 220) Douglas u. Haldane, Journal of Physiol. 1909. XXXVIII, 401.
- 221) Douglas, ibid. 1910. XL, 454.
- 222) Pembrey and Allen, ibid. 1905. XXXII.
- 223) Ward, ibid. 1908. XXXVII, 378.
- 224) Tissot, Journ. de Physiol. 1910. XII.
- 225) Graf Spee, Verhdl. d. anat. Gesellsch. Gießen 1909.
- 226) Prévost et Saloz, Arch. internat. de Physiol. 1909. VIII, 327.
- 227) C. de Gamrat, Contribution à l'étude des muscles bronchiques. Thèse de Genève 1909.
- 228) Plesch, Ergebn. d. wissenschaftl. Med. 1909—1910. I, 434.

- 227) **Plesch**, *Ergebn. d. inn. Med.* 1911. **VII**, 514.
- 228) **Stigler**, *Pflügers Arch.* 1911. **CXXXIX**.
- 229) **Romanoff**, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1911. **LXIV**, 199.
- 230) **Stoevesandt**, *ibid.* 1911. **LXV**, 253.
- 231) **Bendele**, *Pflügers Arch.* 1911. **CXXXIX**, 593.
- 232) **R. Ducceschi**, *Accad. dei Lincei.* 1908. **XV**.
- 233) **Mink**, *Pflügers Arch.* 1907. **CXX**, 210; 1908. **CXXIII**, 131.
- 234) **Minkowski**, *Allg. med. Zentralzeitg.* 1909. Nr. 34.
- 235) — *Therapie d. Gegenwart.* 1912. Jan./Febr.
- 236) **Hasselbalch**, *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1912. **CV**, 440.
- 237) **A. Müller**, *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1909. **XCVII**, 559.
- 238) **Aulo**, *Skand. Arch. f. Physiol.* 1908. **XXI**, 146.
- 239) **Plesch**, *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1910. **XCVIII**, 602.
- 240) **Eppinger u. Hofbauer**, *Zeitschr. f. klin. Med.* 1911. **LXXII**, 154.
- 241) — *Pathologie des Zwerchfells. Suppl. zu Nothnagels Handb.* 1911.
- 242) **Cloëtta**, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1911. **LXVI**, 409.
- 243) **Bornstein**, *Pflügers Arch.* 1911. **CXXXVIII**, 609.
- 244) **Durig**, *Wiener klin. Wochenschr.* 1911. Nr. 18.
- 245) **R. du Bois-Reymond**, *Arch. f. Physiol.* 1910.
- 246) **Frédéricq**, *Arch. internat. de Physiol.* 1911. **X**, 391.
- 247) **Haldane u. Douglas**, *VIII. internat. Physiologen-Kongreß Wien 1910; Skandin. Arch. f. Physiol.* 1911. **XXV**, 169.
- 248) **Otfried Müller**, *Volkmanns Samml. klin. Vortr.* 1910. Nr. 606—608.
- 249) **Aron**, *Zeitschr. f. klin. Med.* 1912. **LXXV**, 126.
- 250) **Wo. Ostwald**, *Kolloid-Zeitschrift* 1908. **II**, 264 u. 294.

D. Die besonderen Schutzvorrichtungen der Atmungsorgane.

Abgesehen von den allgemeinen Schutzvorrichtungen, die dem Organismus zur Abwehr von Krankheitserregern zur Verfügung stehen, besitzen die Atmungsorgane noch besondere Einrichtungen, die dazu dienen, die mit der Atmungsluft eindringenden Schädlichkeiten fernzuhalten und namentlich eine Verlegung der Luftwege durch Fremdkörper, sowie das Hineingelangen von organisierten Krankheitskeimen in die tieferen Verzweigungen der Bronchien zu verhindern. Diese besonderen Einrichtungen ermöglichen es, daß die Lunge und die feineren Verzweigungen der Luftröhre trotz ihrer freien Kommunikation mit der Außenluft im gesunden Organismus so gut wie keimfrei bleiben können (Baumgarten, Hildebrandt, v. Besser, Barthel, Dürck, Nenninger, Paul, Fr. Müller¹⁾).

Zu diesen Schutzvorrichtungen gehört zunächst schon die **Schleimabsonderung** in den Luftwegen. Der Schleim wirkt in der Hauptsache jedenfalls mechanisch durch seine zähe, klebrige und schlüpfrige Beschaffenheit, die ihn befähigt, Bakterien, Staubteile und andere Fremdkörper aufzufangen und festzuhalten, sowie ihre Hinausbeförderung durch die Flimmerbewegung oder durch Hustenstöße zu erleichtern. Ob auch direkte bakterizide Wirkungen dem Schleim zukommen, ist fraglich²⁾, doch bildet der normale Schleim offenbar einen schlechten Nährboden für die Vermehrung von Mikroorganismen (Friedr. Müller³⁾). Allerdings ändern sich die Verhältnisse, wenn zu dem einfachen Sekret der Bronchialschleimhaut noch entzündliche Exsudation und Auswanderung von zelligen Elementen hinzukommen.

¹⁾ Wurtz und Lermoyez³⁾ fanden, daß selbst Milzbrandsporen im Nasenschleim abgetötet wurden.

Einatmung von schädlichen Dämpfen (Osmiumsäure, Chlor, Brom, Salzsäure, salpetrige Säure, Ammoniak, Formalin und ähnliche) oder von reizenden Staubarten bewirkt eine vermehrte Schleimsekretion, zum Teil durch Vermittelung einer stärkeren Füllung der Blutgefäße, zum Teil vielleicht durch direkte Erregung sekretorischer Nerven (Roßbach). Gewisse Gifte, wie Apomorphin, Pilokarpin, Emetin, steigern die Absonderung, andere, wie Atropin und Morphin, vermögen sie zu hemmen. Auch Kälteapplikation auf die Haut hat eine vermehrte Schleimsekretion in den Luftwegen zur Folge (Roßbach, Calvert, Lode, Nebelthau und Zillesen⁴⁾).

Nach kurzdauernder Einwirkung solcher Schädlichkeiten kann die gesteigerte Sekretion vorübergehen, ohne daß es zu eigentlichen Entzündungserscheinungen an der Schleimhaut kommt. Bei fortgesetzter und intensiver Reizung kann aber die Schutzwirkung der Schleimabsonderung versagen. Es kann sogar die profusere Sekretion dazu führen, daß die in den oberen Luftwegen stets vorhandenen Mikroorganismen in die tieferen Verzweigungen der Bronchien und in die Lunge verschleppt werden und somit das Zustandekommen von infektiösen und entzündlichen Erkrankungen der Atmungsorgane begünstigt wird. Außerdem können die Schleimmassen selbst ein Hindernis für den Zutritt der Luft zu den Lungenalveolen abgeben, wenn sie nicht in ausreichender Weise nach außen herausbefördert werden.

Zu den Einrichtungen, denen die Aufgabe zufällt, die in den Luftwegen angesammelten Sekretmassen und die in ihnen eingeschlossenen Fremdkörper hinauszubefördern, gehört zunächst die oralwärts gerichtete **Flimmerbewegung des Bronchialepithels**.

Über die eigenartige Erscheinung der Flimmerbewegung liegt eine große Anzahl von physiologischen Untersuchungen vor, die hauptsächlich an niederen Organismen oder an der isolierten Schleimhaut von Kaltblütern angestellt sind (siehe Pütter, Weiß⁵⁾). Über das Flimmerepithel der Atmungsorgane bei höheren Tieren und seine Bedeutung für die Pathologie sind erst in neuerer Zeit Untersuchungen ausgeführt worden. Besonders eingehend hat sich Lommel⁶⁾ mit dieser Frage beschäftigt. Er fand, daß bei möglichster Einhaltung der natürlichen Verhältnisse an der Trachea bei Hunden eine Wanderung der Schleimmassen und der in ihnen eingeschlossenen Fremdkörper unter dem Einflusse der Flimmerbewegung mit einer Geschwindigkeit bis zu 0,5 mm in der Sekunde beobachtet werden kann. Die von Engelmann an isolierten Flimmerzellen beobachtete lähmende Wirkung von Chloroform- und Ätherdämpfen konnte Lommel an der Trachea lebender Tiere nicht beobachten. Durch die Inhalationsnarkose kam eine wesentliche Beeinträchtigung der Flimmerbewegung nicht zustande. Auch die Empfindlichkeit der Flimmerbewegung gegen die Einwirkungen reizender Dämpfe, wie Formalin, Salzsäure, Ammoniak, die man an einer aus dem Körper entfernten und im Wärmeschränk aufbewahrten Trachea leicht konstatieren kann, machte sich am lebenden Tiere nicht bemerkbar. Offenbar ist, wie Lommel daraus schließt, für die Ausgleichung der schädlichen Einwirkungen die lebhafte Blutversorgung und Ernährung der Flimmerzellen von großer Bedeutung. Anämisierung hatte eine wesentliche Verlangsamung der Flimmerbewegung zur Folge. Die Einwirkungen von Kälte, sowohl direkt bei Einatmung kalter Luft wie nach Kälteapplikation auf andere Körperstellen, war ebensowenig von Einfluß wie die Röntgenbestrahlung. Auch doppelseitige Vagusdurchschneidung war wirkungslos, und ebensowenig zeigte sich eine Störung der Flimmerbewegung in der

Morphiumnarkose und bei schwerer Jodvergiftung. Dagegen machte sich bei akuter Alkoholvergiftung eine sehr auffallende Verlangsamung des Staubtransports durch die Flimmerbewegung bemerkbar. Bei einem alten marastischen und an Pneumonie schwer erkrankten Tiere fehlte die Flimmerbewegung ganz, trotzdem die Flimmerepithelien wohl erhalten waren. Die Möglichkeit, daß eine primäre Schädigung der Flimmerbewegung das Zustandekommen von Lungenerkrankungen zu begünstigen vermag, hielt daher Lommel durch seine Versuche nicht für widerlegt.

von Gebhardt⁷⁾ beobachtete, daß in kühl in Ringerlösung aufbewahrten Tracheen von Kaninchen und Hunden noch 9—10 Stunden nach dem Tode Kohlenstaub kräftig bis zum sinus Morgagni hinaufbefördert wurde, und zwar in Strömungslinien, von denen eine besonders hervortretende auf dem hinteren nicht knorpeligen Teile der Trachea verlief.

Die Flimmerbewegung allein vermag aber jedenfalls nicht eine ausreichende Schutzvorrichtung gegen das Eindringen von Fremdkörpern in die Lunge sowie gegen die Verlegung der Luftwege durch pathologische Produkte zu gewähren. Denn wenn sie auch kleine und kleinste Partikelchen aus den Bronchien und der Trachea herauszubefördern vermag, so kann sie größere und schwerere Fremdkörper jedenfalls nicht bewältigen. Auch ist zu berücksichtigen, daß die feinsten Verzweigungen der Bronchien und Alveolen kein Flimmerepithel besitzen, und daß die durch die Flimmerbewegung bis zum Kehlkopf hindurch beförderten Massen von hier erst durch andere Mechanismen weiter eliminiert werden müssen. Einen wirksameren Schutz für die Luftwege gewähren daher die diesem Zwecke dienenden **besonderen Muskelbewegungen**, die zum Teil reflektorisch, zum Teil willkürlich hervorgerufen werden.

Hierher gehört schon der **reflektorische Glottisverschluß**, der auf jede Berührung der Stimmbänder oder die Einatmung von reizenden Dämpfen erfolgt. Vermag dieser zunächst eine Schädigung der tieferen Luftwege hintanzuhalten, so kann er aber auch seinerseits, wenn er mit besonderer Intensität und Hartnäckigkeit auftritt, den Zutritt der Luft zu den Lungen erschweren und unter Umständen selbst die Gefahr einer Erstickung herbeiführen. Namentlich der offenbar durch zentrale Erregung gewisser Nervenbahnen ausgelöste, besonders bei rachitischen Kindern auftretende „Stimmritzenkrampf“ (spasmus glottidis, laryngismus) kann ernste Gefahren für das Leben bedingen. Man hat in neuerer Zeit das Zustandekommen dieses Krampfes auf eine Autointoxikation zurückführen wollen und hat ihn in Beziehung zur Tetanie gebracht, für die man Störungen der inneren Sekretion der Epithelkörperchen als Ursache angenommen hat (Pineles⁸⁾).

Der eigentümliche, den Keuchhustenanfall begleitende Glottiskrampf ist in seiner Genese noch nicht genügend geklärt.

In seiner Bedeutung dem Glottisverschluß nahestehend ist der **expiratorische Atemstillstand** (s. S. 462), wie er durch Reizung des Trigemini, der Laryngei, des Glossopharyngeus, auch durch Erregung von Sinnesnerven, namentlich des Olfactorius hervorgerufen werden kann. Auch dieser kann zunächst als ein zweckmäßiger Reflex angesehen werden, der das Eindringen von schädlichen Substanzen in die Luftwege verhindert. Auch er kann aber wenn er in krampfartiger Form auftritt, besonders als Teilerscheinung der kindlichen Eklampsie zu einem gefahrdrohenden Atemhindernis werden.

Den wichtigsten und für die Pathologie bedeutsamsten Schutzmechanismus für die Luftwege bildet die mit explosionsartiger Entleerung zusammengepreßter Luft einhergehende, reflektorisch oder willkürlich ausgelöste, komplizierte Bewegung des **Hustens**. Beim Husten wird nach tiefer Inspiration und Glottisschluß durch einen heftigen Expirationsstoß die Stimmritze gesprengt, wobei in den Luftwegen enthaltene Fremdkörper oder pathologische Sekrete hinausgeschleudert werden. Die zentrale Innervation der hierbei tätigen Respirationsmuskeln geht nach den Untersuchungen von Kohts⁹⁾ wahrscheinlich von einem in der Medulla oblongata, etwas oberhalb des Inspirationszentrums in der Gegend der Ala cinerea, gelegenen Zentrums aus. Die reflektorische Erregung dieses Zentrums erfolgt vor allem auf dem Wege der zentripetalen Vagusfasern. Bereits ältere Autoren (Krimmer, Cruveilhier, Romberg, Budge, Rosenthal¹⁰⁾ u. a.) haben sich genauer mit der Frage beschäftigt, von welcher Stelle aus der Hustenreflex am wirksamsten ausgelöst werden kann. Unsere gegenwärtigen Anschauungen gründen sich hauptsächlich auf die Untersuchungen von Nothnagel und Kohts. Danach bewirkt Reizung der normalen Kehlkopfschleimhaut oberhalb der wahren Stimmbänder sowie an deren oberen Fläche keinen Husten, sondern reflektorischen Glottisschluß. Dagegen löst jede Erregung der Larynxwand unterhalb der Stimmbänder, namentlich der Gegend der Fossa interarytenoidea sofort heftige Hustenstöße aus. Weniger intensiv ist der Hustenreiz, der durch die Berührung der Schleimhaut der Trachea und der Bronchien ausgelöst wird. Fast ebenso empfindlich wie der Kehlkopf ist aber die Bifurkationsstelle der Trachea. Man hat mit Recht darauf hingewiesen, daß gerade eine Verlegung der engsten Stelle der Luftwege sowie der Vereinigungsstelle der Hauptbronchien die Atmung am meisten gefährden müßte, und daß somit die besondere Empfindlichkeit dieser Stellen als eine sehr zweckmäßige Einrichtung angesehen werden dürfte. Reizung des Lungenparenchyms löst keinen Hustenreiz aus. Dagegen sprechen experimentelle wie klinische Erfahrungen dafür, daß durch eine Reizung der Pleura, namentlich auch der Pleura costalis, Husten hervorgerufen werden kann.

Auch durch Erregung von solchen sensiblen Vagusfasern, die sich nicht im Respirationsapparat, sondern in anderen Organen verzweigen, kann der Hustenreflex ausgelöst werden. Nicht nur von der Schleimhaut des Rachens und der Speiseröhre, auch vom äußeren Gehörgang (Nerv. auricularis vagi) kann bei vielen Menschen ein Hustenreiz ausgehen. Auch der von Naunyn¹¹⁾ beschriebene Milz- und Leberhusten wird, wie es scheint, durch die Reizung der die serösen Überzüge dieser Organe versorgenden Vagusäste bewirkt. Über das Vorkommen eines Magenhistens gehen die Ansichten auseinander. Der Umstand, daß der Husten häufig von Erbrechen begleitet ist, kann nicht als ein Beweis für den Ausgang des Hustenreizes von der Magenschleimhaut angesehen werden. Vielmehr handelt es sich dabei in den meisten Fällen nur darum, daß entweder die Anspannung der Bauchpresse beim Husten oder eine Reizung der Rachenschleimhaut durch expektorierte Massen den Brechakt im Anschluß an heftige Hustenstöße zustande kommen läßt.

Ein Hustenreiz kann auch von anderen sensiblen Nerven als dem Vagus ausgehen, so vor allem von den Ästen des Trigeminus, die die Nase versorgen. Untersuchungen von Holmgren, Kratschmer, Sandmann, Hack, Sommerbrodt, Schadewald, Wille¹²⁾ u. a.) haben gezeigt, daß nicht

nur der Nießreflex, sondern auch wirklicher Husten häufig schon von der normalen Nasenschleimhaut, besonders aber von der krankhaft veränderten Schleimhaut der Nase, bei chronischer Rhinitis, Polypen u. dgl., ausgelöst werden kann. Auch Reizung der äußeren Haut, namentlich durch Kälte vermag bei besonders empfindlichen Menschen Husten hervorzurufen (Brücke, Strübing¹³). Ob es sich dabei um einen direkten Reflex handelt, oder um eine indirekte Wirkung der durch den Kältereiz reflektorisch erzeugten Schleimhauthyperämie (Roßbach), mag dahingestellt bleiben.

Daß auch vom Zentralnervensystem aus Husten ausgelöst werden kann, dafür spricht — abgesehen von der Möglichkeit, willkürlich zu husten — das Vorkommen des charakteristischen hysterischen Hustens. Oft scheint es sich bei Hysterischen und Nervösen auch darum zu handeln, daß nach einer vorausgegangenen Affektion der Atmungsorgane eine erhöhte Erregbarkeit der den Husten vermittelnden Reflexbahn zurückgeblieben ist und nun auch von anderen Reizstellen, so z. B. bisweilen von den Genitalorganen aus, eine reflektorische Erregung des Hustenzentrums zustande kommt. Nicht selten liegt aber einem solchen anscheinend „nervösen“ Husten nur eine latente und schwer zu diagnostizierende Erkrankung der Atmungsorgane zugrunde, wie z. B. eine beginnende Lungentuberkulose oder eine tuberkulöse Erkrankung der Bronchialdrüsen.

Daß der Hustenstoß durchaus geeignet ist, auch die zähesten Sekretmassen und auch die schwersten Fremdkörper aus den Luftwegen herauszubefördern, ist leicht begreiflich, wenn man berücksichtigt, daß nach den Untersuchungen von Geigel¹⁴) die Geschwindigkeit der expirierten Luft bei einem heftigen Hustenstoß bis 100 m in der Sekunde erreichen kann, also einen Wert, der die Geschwindigkeit der stärksten Orkane um mehr als das Doppelte übertrifft. Gleichwohl hat der Mechanismus der Expektion noch bis in die neueste Zeit hinein zu Diskussionen Anlaß gegeben. Henle¹⁵) hat zuerst die Frage aufgeworfen, wie denn die Expektion da zustande kommen mag, wo das Auszuhustende gar nicht in den durch den Husten erregten Luftstrom hineingerate, „wenn die blinden Enden der Bronchien mit Flüssigkeit erfüllt sind, wenn also gar keine Luft hinter oder unter dieselbe gelangt. Dann würde ja die Kraft, die lösen oder stoßen soll, gleichsam vor dem zu stoßenden Körper erst zu wirken beginnen.“ Für solche Fälle glaubte Henle neben der Flimmerbewegung und dem Husten als eine weitere zur Herausbeförderung dienende Kraft eine peristaltische Bewegung der Bronchialmuskeln annehmen zu dürfen. Obgleich irgendwelche Beweise für das Vorkommen einer solchen Peristaltik der Bronchialmuskeln nicht beigebracht sind, hat in neuerer Zeit Köpke¹⁶) den Henleschen Gedanken wieder aufgenommen und der Peristaltik der Bronchialmuskeln eine bedeutende Rolle für den Mechanismus der Expektion zuschreiben wollen. Aron¹⁷), der sich mit Recht gegen diese unbewiesene Annahme wendet, glaubt seinerseits den beim Husten gesteigerten interpleuralen Druck als die Triebkraft bezeichnen zu müssen, die die Sekrete aus den blinden Enden des Bronchialbaumes, den Bronchiolen und Alveolargängen fortzubewegen imstande ist. Auch Sihle legt der Steigerung des Interpleuraldrucks, der seiner Ansicht nach durch reflektorische Lungenhyperämie und Lungenschwellung hervorgerufen wird (s. S. 462), eine besondere Bedeutung für die Expektion bei. Die Ausführungen dieser Autoren wurden aber von Reichmann¹⁸) bekämpft, der wiederum die plötzliche Erniedrigung des vorher gesteigerten intrapulmo-

nen (intrabronchealen und intratrachealen) Druckes bei der Sprengung der Glottis als das Moment bezeichnet, das mit der Ausschleuderung der vorher komprimierten Luft eine Ansaugung der in den feinsten Bronchialendigungen und Alveolen enthaltenen Sekretmassen bewirkt. Die zwischen den genannten Autoren geführte Kontroverse erscheint indessen insofern gegenstandslos, als hier offenbar durchaus nicht nur die Druckschwankungen, sondern auch die Volumschwankungen in Betracht zu ziehen sind. Die dem Husten vorangehende inspiratorische Erweiterung der mit Sekretmassen gefüllten Alveolen und Bronchiolen läßt in diese durch die Sekretmassen hindurch Luft eindringen — wie dieses ja in dem Auftreten von Knisterrasseln sich bemerkbar macht —, und diese Luft kann bei ihrem explosiven Entweichen zur Herausbeförderung der Sekretmassen beitragen. Wo die Alveolen so mit Sekret angefüllt sind, daß keine Luft in sie eindringen kann, und auch das Knisterrasseln fehlt, da kann jede Expektoration ausbleiben, wie es nicht selten auf dem Höhestadium pneumonischer Infiltration beobachtet wird. Erst mit dem Wiederauftreten des Knisterrassels beginnt auch wieder die Entleerung des Alveolarinhalts. Im übrigen wird ja in solchen Fällen die Hauptmasse des Infiltrats nicht ausgehustet, sondern durch Resorption beseitigt.

Die Intensität des Hustenreizes steht nicht immer im Verhältnis zu dem Bedürfnis nach Expektoration. Vor allem können krankhafte Zustände der Respirationsorgane oder der den Reflex vermittelnden Nervenbahnen die Reizbarkeit außerordentlich modifizieren. Der Husten kann unzureichend sein bei chronischen Entzündungen der Luftwege, die die Erregbarkeit der Schleimhaut herabsetzen. Bei chronischen Bronchialkatarrhen, namentlich wenn sie mit Bronchiektasien verbunden sind, ferner auch bei vorgeschrittener Lungentuberkulose kann der Hustenreiz fehlen oder gering sein, obgleich die Anwesenheit reichlicher Sekretmassen sich durch weithin hörbare Rasselgeräusche verrät. Das gleiche kann der Fall sein bei schwerer Benommenheit des Sensoriums, bei Infektionskrankheiten und Intoxikation, namentlich auch in der Narkose oder bei tiefer Asphyxie. Schmerzhafte Affektionen können dahin führen, daß der Hustenreiz fast vollständig unterdrückt, und die Expektoration eine ungenügende wird. Der Expektorations-effekt des Hustens kann ferner gering sein oder ausbleiben bei solchen Krankheiten, die den Glottisschluß unzureichend machen, wie bei Lähmung der Glottisschließer, bei ausgedehnten Ulzerationen im Kehlkopf und namentlich auch nach Tracheotomie. Schließlich kann die Kraft des Hustenstoßes auch beeinträchtigt werden durch eine Lähmung der Expirationsmuskeln oder durch allgemeine Muskelschwäche.

Versagt aus einem dieser Gründe die Schutzwirkung des Hustens, so können daraus die verhängnisvollsten Folgen für den Organismus sich entwickeln. Es kann der Luftzutritt zu den Lungenalveolen ein ungenügender werden, und es können die stagnierenden Sekrete zu Sekundärinfektionen und zu einem Übergreifen von Entzündungsprozessen auf die feinsten Verzweigungen der Bronchien oder des Lungengewebes Anlaß geben. In der ungenügenden Expektoration ist daher eine Hauptgefahr der bei Schwerkranken und Kachektischen im frühesten Kindesalter und bei Greisen auftretenden entzündlichen Erkrankungen der Respirationsorgane begründet.

Wird die Reizbarkeit der Respirationsschleimhaut abnorm gesteigert, wie dies bei akut entzündlichen Erkrankungen der Fall zu sein pflegt, dann können schon sehr geringfügige Reize den Hustenreflex auslösen, und es

kommt zu heftigen, oft sehr quälenden Hustenstößen, die dem Organismus keinen Vorteil bringen, weil der Zweck einer Säuberung der Luftwege oft dabei gar nicht in Frage kommt. Ein solcher durch abnorme Reizbarkeit der Schleimhaut oder von anderen als den Respirationsorganen ausgelöster Husten kann um so lästiger werden, als der Husten an sich für den Organismus auch nicht gleichgültig ist, sondern unter Umständen sogar gewisse Gefahren mit sich bringen kann.

Eine Schädigung des Organismus durch den Husten kann zustande kommen einmal durch die übermäßige Dehnung der Lunge und zweitens durch die Einwirkung des gesteigerten intrathorakalen Druckes auf die Blutzirkulation.

Die Steigerung des expiratorischen Druckes kann zu einer Überdehnung des Lungengewebes nur in den Teilen führen, die nicht durch die Wirkung der Expirationsmuskeln zusammengedrückt werden; es sind das die kranialen, namentlich die supraklavikularen Teile der Lunge, in denen sich nach langdauernden mit Husten verbundenen Krankheiten Elastizitätsverlust und substantielles Lungenemphysem ausbildet. An den von den Thoraxwandungen umschlossenen Teilen der Lunge kann der durch die Expiration gesteigerte Druck eine Dehnung nicht bewirken, da diese Teile bei der Expiration ja eine Volumverminderung erfahren. In diesem Teil der Lunge ist es vielmehr die übermäßige inspiratorische Dehnung, der besonders die kaudalen, lateralen und sternoparasternalen Abschnitte der Lunge ausgesetzt sind (s. S. 509), die zum Emphysem führen kann. Wenn auch in diesem Abschnitte der Lunge intensiver und langdauernder Husten nicht ohne Bedeutung für die Entstehung des Emphysems ist, so dürfte mehr die dem Hustenstoß vorausgehende übermäßig tiefe Inspiration als das die Lungenelastizität schädigende Moment anzusehen sein.

In gleicher Weise dürfte die übermäßige, bei heftigem krampfartigem Husten oft sehr plötzlich einsetzende inspiratorische Dehnung die Ursache für die Zerreißung des Lungengewebes abgeben, wie sie nicht nur bei kranken, sondern gelegentlich sogar bei gesunden Lungen im Anschluß an einen Hustenstoß auftreten und zum Lufteintritt in die Pleurahöhle, zum Pneumothorax, oder zum Lufteintritt in die Maschen des interstitiellen und mediastinalen Bindegewebes, zum interstitiellen Lungenemphysem, führen kann.

Der Einfluß der intrathorakalen Drucksteigerung auf die Blutzirkulation zeigt sich zunächst in der Überfüllung des Venensystems, die durch den erschwerten Abfluß des Blutes nach dem Thorax zustande kommt. Und so findet man stärkere Erweiterungen der Halsvenen sowie auch die stärksten Grade von Zyanose gerade bei denjenigen Erkrankungen des Respirations- und Zirkulationsapparates, die mit langdauerndem und heftigem Husten einhergehen. Ferner aber kann durch das Zusammenpressen des Herzens und der großen Gefäße, sowie durch die die Körperanstrengung begleitende Vasomotorenkonstriktion beim Husten auch der arterielle Blutdruck mächtig erhöht werden. Diese plötzlichen Blutdrucksteigerungen können zu Gefäßrupturen führen, die unter Umständen (Ruptur von Aortenaneurysmen, Hirnarterien) selbst die ernstesten Gefahren für das Leben herbeizuführen vermögen. —

Wie der Husten, so kommt auch das **Niesen** durch eine explosionsartige Entleerung zusammengepreßter Luft zustande. Hier handelt es sich

um eine Sprengung des durch den weichen Gaumen bewirkten Nasenrachenverschlusses durch einen plötzlichen Expirationsstoß nach vorausgegangener einfacher oder wiederholter krampfartiger Inspiration. Der durch die Nase, zum Teil aber auch aus dem Munde entweichende Luftstrom säubert die Nasengänge von Fremdkörpern und Sekretmassen. Gleichzeitig können aber auch im Kehlkopf enthaltene Schleimmassen herausgeschleudert werden. Der Niesreflex wird normalerweise ausgelöst durch Reizung der die Nasenschleimhaut versorgenden Äste des n. trigeminus, der nn. ethmoidales und nasociliares, namentlich bei akut entzündlicher Erkrankung der Schleimhaut. Der Ausgangspunkt des Reflexes kann aber auch wie beim Husten namentlich bei nervös empfindlichen Personen an ganz anderen Stellen des Körpers zu suchen sein, so im Auge (Niesen beim Blick ins Helle), an der äußeren Haut, in den Genitalorganen usw. Durch starke Erregung sensibler Nerven (Druck auf die Nase oder das Zungenbein) läßt sich der Niesreflex unterdrücken. Bei Anästhesien im Gebiete des dritten Astes des n. trigeminus fehlt dieser Reflex.

Heftiges Niesen kann auch mit denselben Gefahren für den Organismus verbunden sein wie der Husten, namentlich kann auch das Niesen gelegentlich den Anlaß zu Zerreißen von Blutgefäßen geben.

Literatur.

- 1) **Hildebrandt**, Zieglers Beiträge. II, 143.
v. Besser, *ibid.* 1889. VI.
Barthel, Zentralbl. f. Bakteriöl. 1898. XXIV 1, 401. 576.
Dürek, Deutsches Arch. f. klin. Med. LVIII, 368; Zentralbl. f. Bakteriöl. XLII, 574;
Münchner med. Wochenschr. 1904. Nr. 26. S. 1137.
Nenninger, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. XXXVIII.
Paul, *ibid.* 1902. XL.
Friedr. Müller, Münchner med. Wochenschr. 1897. Nr. 49; Deutsche Klinik. 1907.
IV 1, 229.
- 2) **Friedr. Müller**, Sitzber. d. Ges. zur Beförd. d. Naturwissenschaften zu Marburg. 1896.
Nr. 6.
- 3) **Wurtz** u. **Lermoyez**, Compt. rendus de la soc. de Biolog. 1893. S. 756.
- 4) **Roßbach**, Berliner klin. Wochenschr. 1882.
Calvert, Journal of Physiology. XX, 158.
Lode, Arch. f. Hygiene. XXVIII, 344.
Zillesen, Über Erkältung als Krankheitsursache. Inaug.-Diss. Marburg 1899.
- 5) **Pütter**, Asher-Spiros Ergebnisse der Physiol. 1903. II 2, 1.
Weiß, Nagels Handb. der Physiol. 1909, IV, 666.
- 6) **Lommel**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. XCIV, 365.
- 7) **v. Gebhardt**, Pflügers Arch. 1910. CXXX, 353.
- 8) **Pineles**, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 18.
- 9) **Kohts**, Virchows Arch. 1874. LX, 191.
- 10) **Krimer**, Untersuchungen über die nächste Ursache des Hustens. Leipzig 1819.
Cruveilhier, Nouv. Bibl. médic. 1828. II, 172.
Romberg, Müllers Arch. 1838. S. 311.
Budge, Untersuchungen über das Nervensystem. II, 75.
J. Rosenthal, Die Atembewegungen und ihre Beziehungen zum Nervus vagus.
Berlin 1862.
Nothnagel, Virchows Arch. XLIV, 95.
- 11) **A. Fränkel**, Pathol. u. Ther. d. Krankh. d. Respirationsapparats. 1890. I.
Naunyn, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1879. XXIII, 423; Gesammelte Abhandl. I,
375. Würzburg 1909.

- 12) **Holmgren**, Upsala Läk. Sällsk. Handb. II. Nr. 3.
Kratschmer, Wiener akad. Sitzber. 1870. **LXII**.
Sandmann, Arch. f. Physiol. 1887. S. 484.
Sommerbrodt, Berliner klin. Wochenschr. 1887. S. 148; 1885. S. 147 u. 173.
Schadewald, Deutsche med. Wochenschr. 1885. Nr. 37 u. 38.
Wille, *ibid.* Nr. 16—17.
Hack, Über die operative Radikalbehandlung bestimmter Formen von Migräne, Asthma, Heufieber. Wiesbaden 1884. S. 18.
- 13) **Brücke**, Vorlesungen über Physiol. 4. Aufl. II, 117.
Strübing, Wiener med. Presse. 1883. S. 1377 u. 1449.
- 14) **Geigel**, Virchows Arch. 1900. **CLXI**.
- 15) **Henle**, Zeitschr. f. rat. Med. 1844. I, 249.
- 16) **Köpke**, Zeitschr. f. Krankenpflege. 1900. **XXII**, 137. 230.
- 17) **E. Aron**, Zeitschr. f. klin. Med. 1904. **LIV**, 136; 1906. **LVIII**, 197.
- 18) **Reichmann**, *ibid.* 1905. **LVI**, 401; 1906. **LVIII**, 575.

II. Teil.

Von Alexander Bittorf.

E. Die verschiedenen Ursachen der Atmungsinsuffizienz und ihre Wirkungen.

I. Änderung der Atmungsluft.

Die Atmungsluft kann sich entweder in ihrer **chemischen Zusammensetzung** ändern — sei es, daß sich das Verhältnis der normalen Gasbestandteile in ihren Partiardrücken verschiebt, sei es, daß abnorme Gase der Luft beigemischt werden — oder in ihrer **physikalischen Beschaffenheit** — namentlich durch Erniedrigung oder Erhöhung des Luftdruckes. Sehr häufig treten beide Veränderungen zugleich ein. Von Bedeutung ist dabei, ob diese Veränderungen plötzlich oder allmählich sich entwickeln.

1. Änderung des Sauerstoffgehalts.

Von den Änderungen der Zusammensetzung der Atmungsluft ist die wichtigste die Schwankung des Sauerstoffgehaltes. Der Partiardruck des Sauerstoffs in der Atmungsluft kann steigen bei gleichbleibendem Luftdruck durch Atmung sauerstoffreicherer Atemgemische bei therapeutischen Maßnahmen oder gleichzeitig mit der Erhöhung des gesamten Luftdruckes, wie bei Arbeiten in größeren Tiefen, besonders im Caisson, bei Tauchern usw. Häufiger und von größerer Bedeutung ist die Abnahme des Sauerstoffgehaltes der Luft z. B. durch Atmung in geschlossenen kleinen Räumen bei normalem Drucke, wobei allerdings gleichzeitig meist eine Anhäufung von CO_2 eintritt, oder durch Senkung des gesamten Luftdruckes, z. B. in der pneumatischen Kammer, im Ballon, beim Bergsteigen.

Wenn auch bei Steigerung und Senkung des Luftdruckes für das Verhalten des Körpers und der Atmung vorwiegend die Änderung des Sauerstoffpartiardruckes maßgebend ist, so treten doch eine Reihe anderer, besonders mechanischer Momente durch die Änderung des Druckes hinzu, die eine gesonderte Betrachtung dieser Fälle notwendig machen.

a) Änderung des prozentualen Sauerstoffgehaltes.

Erhöhung des O_2 -Partiardruckes allein bei unverändertem Luftdruck, also die Zuführung **sauerstoffreicherer Atmungsluft**, wird im wesentlichen nur zu therapeutischen Zwecken angewandt. Sie ist für das normale Individuum von geringer Bedeutung, kann aber bei pathologischen Zuständen von Wichtigkeit sein. Durch den erhöhten O_2 -Druck tritt eine Mehrbindung von O_2 durch das Hämoglobin und eine erhöhte Absorption von O_2 im Blutserum ein. Wie Loewy und Zuntz¹⁾ berechnen, kann dadurch eine Steigerung des O_2 -Gehaltes des Blutes um 4,2 % (und zwar 2,4 % Mehrbindung im Hämoglobin und 1,8 % durch vermehrte Absorption) eintreten, d. h. eine Steigerung des O_2 -Gehaltes des arteriellen Blutes um fast ein Viertel seines normalen Gehaltes, oder um fast die Hälfte der in den Geweben normalerweise verbrauchten Sauerstoffmenge (vgl. S. 535). Daneben kommt es zu einer vermehrten Retention von O_2 in den Geweben, entsprechend der Sättigung derselben unter dem erhöhten Partiardruck. Daß es zu einer Vermehrung des „intrazellulären“ Sauerstoffes (Rosenthal, Verworn u. a.) kommt, wird bestritten [Durig²⁾ u. a., vgl. S. 473]. Wichtig ist aber die Tatsache, daß die verschiedenen Gewebe verschieden große Mengen O_2 (besonders das Fett) bei erhöhtem O_2 -Partiardruck absorbieren (Quincke^{3a, b)}).

Eine Änderung der Oxydationsgröße oder der CO_2 -Ausscheidung ist beim Menschen selbst bei Atmung von Gasgemischen, die bis 87 % O_2 enthalten, nicht beobachtet (Lavoisier und Seguin, Speck, v. Terray⁴⁾ Loewy^{5a, b, c)}, Durig²⁾). Auch im Tierexperiment wurden dieselben Beobachtungen gemacht (Liter. vgl. Loewy^{5b, c)}). Nur Bert⁶⁾ gab auf Grund ungenügender Beobachtungen bei 48–56 % O_2 -Gehalt der Luft eine geringe Steigerung, bei 87,5–92 % O_2 eine geringe Abnahme des Verbrauches an.

Während vielfach eine Änderung der Atemmechanik bei Atmung O_2 -reicher Luft nicht gefunden wurde, liegen auch Angaben über Verlangsamung der Atmung und Verringerung der Ventilationsgröße (Loewy^{5b)}) vor, bei gleichzeitiger Vertiefung der einzelnen Atemzüge (Aron⁷⁾). Die Mittellage der Lunge bleibt unverändert (Bohr¹⁴⁾, Hasselbalch^{14a)}). Sicher tritt eine Verlangsamung des Pulses (Loewy, Hasselbalch) auf. Die genügende Sauerstoffversorgung ist unter Verminderung der Arbeitsleistung von Atmung und Herz ermöglicht. Änderungen des subjektiven Gefühls werden dagegen nirgends angegeben. David⁸⁾, A. Schmidt und David^{8a)} geben aber an, daß Mäuse bei längerem Aufenthalt in einer höheren O_2 -Atmosphäre Hyperämie der Lunge (David^{8c)}) und pneumonieartige Krankheitserscheinungen boten.

Die Änderung der Atmung in **sauerstoffarmer Luft** ist im wesentlichen abhängig von dem O_2 -Bedürfnis des Körpers und der Möglichkeit, dieses zu befriedigen.

Für die Atmung in sauerstoffarmen Gasgemischen ist einerseits die Größe ihres Sauerstoffgehaltes und die Schnelligkeit des Eintrittes der Verminderung desselben neben dem Gehalt an CO_2 (Hasselbalch) von wesentlichem Einfluß.

Plötzliche Absperrung allen Sauerstoffs (Friedländer und Herter⁹⁾, Zuntz¹⁰⁾, Loewy) führt zu den für Erstickung charakteristischen Erscheinungen (Dyspnoe, Krämpfe, Atemstillstand, Tod (vgl. S. 474ff.))

Dagegen führt allmähliche, völlige O_2 -Beschränkung (ohne gleichzeitige CO_2 -Überladung) ohne Reizerscheinungen unter langsamer Abnahme

der Atemtiefe zum Atemstillstand (Zuntz¹⁰), Cowl¹¹), v. Schroetter¹²) u. a.), allerdings geben Herter und Friedländer⁹) auch hier nach vorübergehender Vertiefung und Beschleunigung der Atmung Schwächerwerden der Atmung und terminales Auftreten von Reizerscheinungen an.

Eine mäßige Herabsetzung des O₂-Gehaltes der Atmungsluft führt zunächst zu keiner Störung der Atmung, steht doch dem Körper etwa die 10fache Menge des in der Ruhe gebrauchten O₂ zur Verfügung (Loewy⁵). Die O₂-Spannung der Atmungsluft kann daher sehr erheblich sinken, bis sich subjektive Erscheinungen, wie Kopfschmerz, Schwindel, Augenflimmern, Trübung des Bewußtseins und Oppression oder gar stärkerer Lufthunger einstellen. Bei etwa 15—11,5 % O₂ in der Atemluft tritt aber eine mäßige Vertiefung bei unveränderter oder kaum vermehrter Atemfrequenz (Loewy⁵) ein, die bei weiterem Sinken (unter 10 %) stärker wird. Das Atemvolumen steigt erst langsam von normalerweise 5—7 auf 7—8 l bei 15—11,5 % O₂, dann schneller auf über 9 l bei 10 % und weniger. Die Zahlen wechseln zwar bei den verschiedenen Autoren (Speck, Durig²), Tissot, Hasselbalch^{14a}). Jedenfalls liegen, wie auch Loewy betont, individuelle Verschiedenheiten (vgl. Hasselbalch) den wechselnden Angaben zugrunde (Atemmechanik, Hämoglobingehalt, Strömungsgeschwindigkeit des Blutes). Die Zusammensetzung der Atemluft ist aber zunächst nicht maßgebend für die Atmung bzw. Versorgung des Blutes und der Gewebe mit Sauerstoff, vielmehr ist die alveolare Sauerstoffspannung allein maßgebend (Miescher¹³), Loewy^{5a, b}) vgl. S. 486ff.). Es zeigt sich dabei, daß diese noch ganz erheblich unter die oben angegebenen Werte sinken kann, ohne daß Atemstörungen auftreten. So entspricht einer Atmungsluft mit 15 % O₂ eine alveolare Sauerstoffspannung von weniger als 9 %, einer Atmungsluft mit 11,5 bis 10 % entsprechen 6—5 % in den Alveolen und mit 10—8 % etwa 4—5 % in diesen (5 % = 42—45 mm Sauerstoffspannung).

Also erst weniger als 9 % O₂ in der Alveolarluft führen zu Änderung der Atmung. Durch die in solcher Atmosphäre eintretende Vertiefung der Atmung und Steigerung der Atmungsgröße wird die alveolare Sauerstoffspannung aber noch wesentlich gebessert, so daß z. B. die O₂-Spannung der Alveolarluft, die bei 16—17 % O₂ der Atmungsluft nur 9,95—8 %, bei einer Atmungsluft von 13—11,5 % noch immer 7,51—6,31 % beträgt.

Durch verstärkte Ventilation infolge Vertiefung der Atmung lassen sich also für die O₂-Aufnahme im Blut solche Bedingungen schaffen, als ob eine um $1\frac{1}{3}$ — $1\frac{2}{3}$ Atmosphäre O₂-reichere Luft geboten würde (Loewy⁵). Wieweit bei Atmung O₂-armer Luft durch eine Erhöhung der Mittellage (Bohr¹⁴), nicht bestätigt durch Hasselbalch^{14a}), durch die eine Vergrößerung der respiratorischen Oberfläche und eine Erleichterung der Lungenzirkulation und damit eine Erleichterung des O₂-Austausches erzielt wird, Kompensationen geschaffen werden, soll hier nicht näher erörtert werden (vgl. S. 487). Dagegen könnte die von Schmidt und David^{5b, c}) bei Atmung O₂-armer Luft gefundene Lungenhyperämie als kompensatorischer Vorgang betrachtet werden.

Ein Sinken der alveolaren O₂-Spannung bis zu 7 % kann noch ohne Störung vertragen werden; denn der respiratorische Quotient bleibt unverändert. Erst bei 7 % steigt er an, und bei 5 % ändert er sich erheblich (v. Terray⁴), Loewy⁵). Der Sauerstoffverbrauch wird zunächst gesteigert — durch die Mehrleistung der Atemmuskeln —, später steigt die CO₂-Produktion (Speck, Loewy⁵), Durig²), Tissot). Die Möglichkeit, daß unter so ge-

ringem Partiardruck noch eine genügende Sättigung des Hämoglobins mit O_2 erfolgt, geht aus den älteren und neueren Dissoziationskurven des Hämoglobins (P. Bert, Hüfner, Bohr, Hasselbalch, v. Krogh, Loewy u. a.) hervor; vermag doch das Hämoglobin bei einer Sauerstoffspannung von nur 40 mm noch etwa 90% seiner Sauerstoffsättigung zu erreichen (vgl. S. 479 und 532), (vgl. auch Loewy^{5a)}).

Zu ganz ähnlichen Resultaten gelangten auch Herter, Friedländer und v. Terray bei Untersuchungen über den Einfluß O_2 -armer Atmungs-gemische an Tieren.

b) Änderungen des Luftdruckes.

Während es sich bei den bisherigen Versuchen und Beobachtungen stets nur um den Einfluß vermehrter oder verminderter Sauerstoffspannung bei normalem Luftdrucke, also allein um chemische Einflüsse handelte, bedürfen Änderungen des Sauerstoffpartiardruckes infolge Änderungen des Luftdruckes einer gesonderten Besprechung. Tritt doch hierbei zu dem chemischen Einfluß, vermehrter oder verminderter Sauerstoffspannung, eventuell noch das mechanische Moment des veränderten Druckes auf Luftwege, Thorax usw.

Dabei soll nur die Wirkung auf die Atmung berücksichtigt werden, da Aschoff (Handb. d. Path. Bd. I, S. 190ff.) ihre übrigen Wirkungen bereits besprochen hat.

Änderungen d. h. Zunahme des Sauerstoffpartiardruckes bei gleichzeitiger **Erhöhung des Luftdruckes** werden in geringem Umfange ohne Störungen vertragen.

Die Atmung und der Stoffwechsel zeigt bis zu 2 Atmosphären Druck keine deutlichen Änderungen (Loewy^{5c)}), doch scheint, wie auch Bert⁶⁾ angibt, eine geringe Zunahme der Oxydation bis zur Höhe von drei Atmosphären zu bestehen (vgl. auch Loewys Resultate), bei höherem Druck (4—5 Atmosphären) sinkt die Oxydation (Bert, Hill und Macleod um 5—10%), und bei noch höherem Druck sehr erheblich (Bert, Hill und Macleod), bei 18 Atmosphären um 50%. In noch höherem Drucke (Bert bei 15; Hill-Macleod bei 30—70 Atmosphären, Hill^{19c)}, Frösche bis 500 Atmosphären) gehen die Tiere unter Krämpfen zugrunde. Handelt es sich um Atmung bei erhöhtem Druck in reinem Sauerstoff, so tritt der Tod schon nach Atmung unter Druck von drei Atmosphären nach längerer Zeit, bei 4—5,5 Atmosphären sofort ein. Die O_2 -Absorption steigt entsprechend dem erhöhten Partiardruck etwas an (Bert⁶⁾, Loewy⁵⁾) und hat für verschiedene Gewebe (Quincke³⁾) einen sehr verschiedenen Wert (Fette 3—5 mal mehr als Blut).

Bei erhöhtem Drucke zeigt der Atemmechanismus folgende Änderungen. Es sinkt die Zahl der Atemzüge, ihre Tiefe nimmt zu unter gleichzeitiger Erleichterung der Inspiration und Erschwerung und Verlängerung der Expiration. Es entwickelt sich eine gewisse inspiratorische Stellung des Brustkorbes (v. Vivenot, v. Liebig¹⁹⁾ u. a.), die Vitalkapazität wächst durch Zunahme der Inspiration, während die Expiration etwas abnimmt (vgl. Örtel¹⁵⁾, A. Schmid¹⁶⁾, Heller, Mager und v. Schrötter¹⁷⁾). Der intrapleurale negative Druck wird nach Aron^{18, 18a)} stärker negativ, und der intratracheale negative Inspirationsdruck und positive Expirationsdruck nimmt zu (J. Lange). Diese Veränderungen sind im wesentlichen mechanische Folgen des erhöhten

Druckes auf die elastischen Gewebe der Thoraxwand, der Lungen und des Zwerchfells und auf die Gasfüllung der Därme, wie der Vergleich mit den Befunden bei Atmung sauerstoffreicher Luftgemische ohne Druckerhöhung ergibt (vgl. S. 555). Diese Störungen entwickeln sich allmählich mit Zunahme des Druckes und überdauern diesen auch nach Beseitigung des Überdruckes um eine gewisse Zeit.

Durch diese Beeinflussung der Atmungsmechanik, die eine Vergrößerung der respiratorischen Oberfläche und eine Erhöhung der alveolaren Sauerstoffspannung herbeizuführen vermag, werden ev. gleichzeitig einsetzende mechanische Veränderungen des Blutkreislaufes kompensiert (vgl. dazu Romanoff⁶⁵) und D. Gerhardt⁶⁶)).

Bei Erhöhung des Druckes werden die oberflächlichen Blutgefäße (und Lungengefäße?) komprimiert, die Haut usw. erscheint blaß (Junod, Pravaz, v. Vivenot, Waldenburg u. a.). Diese periphere Bluteere wird meist als Folge mechanischer Verdrängung des Blutes aus der Oberfläche in die inneren Organe (bes. Unterleibsdrüsen) gedeutet, nur v. Liebig^{19a, 1)}) gibt eine andere Erklärung. Durch vermehrte Saugwirkung der bei erhöhtem Luftdrucke erweiterten Lunge werde diese blutreicher, die Peripherie blutärmer. Gegen diese Annahme spricht freilich die bekannte Tatsache, daß Aufblähung der Lunge durch erhöhten Druck die Widerstände im kleinen Kreislauf wesentlich erhöht (Quincke und Pfeiffer u. a. vgl. S. 527 ff.).

Der Puls ist meist verlangsamt (Simanoff, v. Vivenot, Liebig, Heller, Mager u. v. Schroetter¹⁷⁾), ausnahmsweise beschleunigt gefunden (Mosso, Loewy^{5b)}). Die Pulswelle soll sich verändern (v. Vivenot), was freilich von anderer Seite nicht oder in viel geringerem Grade beobachtet wurde (Liebig¹⁹⁾, Heller, Mager, v. Schroetter¹⁷⁾). Abnahme der Arterienfüllung und Sinken des peripheren Blutdruckes beobachteten Waldenburg, J. Lange, Heller, Mager und v. Schroetter¹⁷⁾, dagegen erhebliche Drucksteigerung P. Bert⁶⁾, geringere Jakobson und Lazarus, keine oder geringe Steigerung Loewy. Herzarbeit (v. Vivenot) und Blutumlaufgeschwindigkeit (v. Liebig, Waldenburg) wird als vermindert angegeben. Loewy^{5b)} fand aber die Blutumlaufgeschwindigkeit infolge kompensatorisch vermehrter Herzarbeit unverändert.

Zu diesen mechanischen Einflüssen auf die Atmung unter erhöhtem Luftdruck kommen noch chemische als Folgen der gleichzeitigen Erhöhung des O₂-Partialdruckes. Es ist leicht verständlich, daß unter diesen Verhältnissen die normale O₂-Versorgung des Gewebes erhalten ist. So fand auch Quinquaud den O₂-Gehalt des arteriellen und venösen Blutes normal, nur bei erhöhtem Druck von reiner Sauerstoffatmosphäre war er erhöht.

Eine längerdauernde Erhöhung des Luftdruckes spielt beim Arbeiten in größeren Tiefen eine wichtige Rolle. Es zeigte sich nun, daß es nach längerem Verweilen unter erhöhtem Druck beim schnellen Übergang zum atmosphärischen, zu mehr oder weniger schweren Erscheinungen (Dekompressionsercheinungen) kommen kann, die man unter dem klinischen Bilde der **Caissonkrankheit** zusammenfaßt. Die Störungen sind außerordentlich wechselnd, nach einer kürzeren, minutenlangen — oder längeren, selbst stundenlangen Latenzzeit treten die Symptome ein. Die schwersten Störungen, die meist apoplektiform einsetzen, äußern sich in Zirkulations- und Atmungsbeschwerden: Beklemmung, Dyspnoe, Zyanose, beschleunigter Puls, Lungenödem, ev. Tod. Bei der Sektion finden sich Gasblasen, und zwar von Stickstoff, im Gefäßsystem — bes. im rechten Herzen- und Gasembolien in den Lungen. Selten wird auch Zellgewebsemphysem beobachtet. In anderen, meist nicht tödlichen Fällen treten Schmerzen in Muskeln, Gelenken besonders der unteren Extremitäten auf, oder es entwickeln sich Störungen von seiten des Zentral-

nervensystems: Lähmungen hauptsächlich der unteren Extremitäten, der Blase, des Mastdarms; Schwindel, Menièreerscheinungen, Bewußtlosigkeit oder Erregungszustände und dergleichen. Auch vasomotorische Störungen (Ödeme) sind beobachtet (L. v. Schroetter). Anatomisch wurden Zerstörungen (Höhlenbildungen, Sklerosen, Degenerationen im Rückenmark bzw. Gehirn, gefunden (Hoche²⁰), H. v. Schroetter¹²), Minkowski^{20a})).

Wie zuerst Hoppe-Seyler 1857 vermutete und P. Bert⁶) bewies, entstehen diese Erscheinungen bei der Dekompression durch Freiwerden des vorher unter erhöhtem Druck nach dem Daltonschen Gesetze im Blute und in den Geweben absorbierten Stickstoffs, wobei von Wichtigkeit ist, daß einzelne Gewebsarten (Fette, lipode Substanzen des Gehirns (Quincke³) u. a.) einen spezifisch höheren Absorptionskoeffizienten haben. Durch die plötzliche Erniedrigung des Druckes tritt der absorbierte Stickstoff im Blute und in den Geweben (P. Bert, Heller, Mager, v. Schroetter^{17, 21a-d}), v. Schroetter¹²), Quincke³), Hill^{19c})) in Form feiner Gasblasen auf und führt durch Kapillarembolien oder durch traumatische, lokale Gewebszerstörung zu den oben geschilderten Störungen der Atmung, der Zirkulation und des Nervensystems. Zur Verhütung des Auftretens ist eine langsame Entschleusung, d. h. langsame Druckverminderung, notwendig.

Die Schnelligkeit der ohne Schädigung des Körpers möglichen Druckverminderung ist von zwei Momenten abhängig; erstens von der Größe der bei Erniedrigung des Partiardruckes um eine bestimmte Größe in der Zeiteinheit durch die Lunge und Harn (Hill) abgebbaren Stickstoffmenge und zweitens von der Größe der Druckdifferenz, die noch eben ohne mechanische (physikalische) lokale Bildung von Gasblasen infolge Ausdehnung des Gases bei vermindertem Druck möglich ist (Plesch²²)). Dieses Moment ist um so wichtiger, als bestimmte Gewebe unter erhöhtem Druck sehr erhebliche Mengen N. absorbieren (Boykott, Damant und Haldane, Vernon, Quincke³)). Die Menge des Stickstoffs, die in der Zeiteinheit bei Erniedrigung des Druckes um ein bestimmtes Maß aus dem Blute durch die Lungen abgegeben werden kann — die Angaben gehen allerdings darüber weit auseinander (H. v. Schroetter¹²), Plesch²²)) — ist für die Schnelligkeit der Entschleusung deswegen maßgebend, weil bei zu schneller Entschleusung eine Anhäufung des Gases in den Gefäßen stattfinden und zu schweren Folgen führen muß. Durch Änderung der Atmungstiefe und der Tätigkeit des Herzens bzw. der Blutlaufgeschwindigkeit, z. B. durch Muskelbewegung, kann eine Beschleunigung der N-Abgabe erzielt werden (vgl. dazu H. v. Schroetter¹²), Quincke⁸), Plesch²²), Mager²³)). Die bei der Dekompression auftretenden Erscheinungen können zum Teil durch erneute schleunigste Erhöhung des Luftdruckes beseitigt oder gebessert werden.

Senkung des Sauerstoffpartiardruckes infolge **Erniedrigung des Luftdruckes**, wie wir sie bei Aufenthalt im pneumatischen Kabinett erzielen, führen, je nachdem sie schneller oder langsamer erfolgen, bei recht verschiedenen Verdünnungsgraden zu Beschwerden. Je schneller die Drucksenkung erfolgt, um so früher treten Störungen auf, und zwar schon bei Verdünnungsgraden, die bei etwas langsamer Senkung noch ohne Störung ertragen werden. Immerhin ist die angängige Geschwindigkeit sehr erheblich, z. B. werden Druckverminderungen um 330 mm Hg in 20—30 Minuten noch gut vertragen (Loewy⁵)), Lazarus²⁴) beobachtete allerdings Störungen an sich schon viel früher. Es traten, wie überhaupt bei starken Luftverdünnungen,

Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit bis zur Schlagsucht auf, dabei bestanden Blässe und Zyanose der Haut und der Extremitäten; keine Dyspnoe, keine Herzbeschwerden.

Die Grenzen, in denen die ersten Symptome auftreten, sind auch bei langsamer Drucksenkung individuell und beim gleichen Individuum zeitlich verschieden und können z. B. durch zweckmäßige Körperbewegungen geändert werden.

Die Wirkung des luftverdünnten Raumes setzt sich aus 2 Komponenten zusammen: aus der Wirkung der Verminderung des O_2 -Partialdruckes und aus der mechanischen Wirkung des verminderten Luftdruckes. Auch bei Luftverdünnung liegt das Minimum der ohne Gefahr erreichbaren alveolaren Sauerstoffspannungen auf demselben Niveau wie bei der Atmung sauerstoffarmer Luft (Loewy^{5b}), nämlich bei 4–5, 5⁰₀ = 35–40 mm Hg-Druck; in der Ruhe liegt es freilich etwas höher, nämlich bei etwa 6⁰₀.

Bei etwa $2\frac{1}{3}$ – $1\frac{1}{2}$ Atmosphärendruck ist dieses Minimum (P. Bert⁶), Fraenkel und Geppert, Aron¹⁵), Loewy⁵) erreicht. Bis zu etwa 450 mm Druck bleibt der Stoffwechsel unverändert. Sinkt dagegen der Druck weiter, so tritt eine erhebliche Steigerung der CO_2 -Ausscheidung ein, bei annähernd gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch, so daß der respiratorische Quotient (Loewy⁵), Jacquet²⁸) u. a.) steigt. Einsetzen vertiefter Atmung und Steigerung des Atemvolumens genügen nicht mehr zur genügenden O_2 -Versorgung. Es kommt zur Ateminsuffizienz. Die Stickstoffausscheidung wird vermehrt (Fraenkel und Geppert), und es können Milchsäure, Oxalsäure, Eiweiß und Zucker im Harn auftreten (v. Terray, Araki (vgl. S. 468 und 477)). Boycott und Haldane⁶⁰) sahen eine Abnahme der alveolaren CO_2 -Spannung durch Auftreten saurer unvollkommener Oxydationsprodukte.

Die alveolare Sauerstoffspannung bei Luftdruckerniedrigung wird hauptsächlich reguliert durch Steigerung der Atemfrequenz (v. Vivenot, v. Liebig¹⁹), Loewy⁵) u. a.). Gleichzeitig wächst trotz geringer Verflachung der Atmung in der Ruhe (v. Liebig¹⁹), Loewy⁵) das nicht reduzierte Atemvolumen, d. h. die von der Zeiteinheit geatmete Luftmenge (v. Liebig¹⁹), Loewy⁵), Aron¹⁵)). Das auf 750 mm Druck reduzierte ist aber kleiner als normal. Bei sehr starker Luftverdünnung kann schließlich die Verflachung der Atmung in der Ruhe schwinden (Loewy⁵)). Bei Arbeit im luftverdünnten Raume ist dagegen eine deutliche Vertiefung der Atmung nachweisbar, die zu einer Verbesserung der alveolaren Sauerstoffspannung und einer Besserung des subjektiven Befindens beitragen kann.

Die erwähnten Differenzen im Atemmodus in verdünnter und sauerstoffarmer Luft können nur als Folge des veränderten Luftdruckes, also als mechanisch bedingt betrachtet werden. Auf das Vorhandensein mechanischer Einflüsse weist auch die wiederholt beobachtete Abnahme der Vitalkapazität im luftverdünnten Raume hin (Vivenot, v. Liebig¹⁹), Lazarus und Schirmunski, Loewy⁵), Kronecker²⁵)). Während Panum, v. Vivenot, Loewy u. a. dies durch einen Hochstand des Zwerchfells infolge Ausdehnung der Darmgase bei geringerem Barometerdruck erklären, möchte ich, wie auch Aron¹⁵), Loewy⁵) diesem Moment keine so erhebliche oder ausschließliche Bedeutung zumessen. Es sprechen vielmehr die Beobachtungen von Aron¹⁵) und Kronecker²⁵), daß der negative intrathorakale Druck bei Druckverminderung weniger stark negativ ist als bei Atmosphärendruck, dafür, daß sich der Thorax im luftverdünnten Raum (dem elastischen Zuge der Lungen folgend?)

mehr in expiratorischer Stellung befindet (Kronecker²⁵), v. Liebig¹⁹) u. a.). Damit wäre die Abnahme der Vitalkapazität erklärt. Es würde eine solche expiratorische Stellung des Thorax im luftverdünnten Raum der inspiratorischen unter erhöhtem Drucke (vgl. oben) entsprechen.

Da durch die Verflachung der Atmung die Abnahme der O₂-Spannung in den Alveolen begünstigt wird, so kann nur durch stärkere Ausnutzung des O₂ in den Alveolen das Sauerstoffbedürfnis gedeckt werden. Dementsprechend wächst der O₂-Verlust in den Alveolen, z. B. von 5,392⁰/₀ (resp. 4,59⁰/₀) bei 750—740 mm Druck auf 8,41 resp. 7,153⁰/₀ bei 435 resp. 440 mm Druck und umgekehrt wächst auch die CO₂-Abgabe erheblich (Loewy^{5b})).

Die Änderungen des Kreislaufes bei Luftverdünnung, soweit sie als kompensatorische Mittel zur besseren Sauerstoffversorgung der Gewebe anzusehen sind, seien kurz erwähnt (vgl. Aschoff²⁶)). Der Puls wird in der verdünnten Luft beschleunigt (P. Bert⁶), Speck, Lazarus²⁴), Heller, Mager und von Schroetter²¹), v. Liebig¹⁹)), der Blutdruck bleibt unverändert (Bert⁶), Fraenkel und Geppert, Heller, Mager und v. Schroetter²¹)), oder er sinkt etwas (Lazarus und Schirmunski, Knauer, Heller, Mager und v. Schroetter²¹)), angeblich nur bei stärkeren Drucksenkungen (Kronecker²⁵)). Steigerung des Blutdruckes fand allein Waldenburg. Die Blutumlaufgeschwindigkeit fand Loewy^{5b}) beim Hunde nicht erhöht.

Eine wesentliche Kompensation der Abnahme des O₂-Gehalts der Luft durch Änderung des Kreislaufes scheint also nicht vorzuliegen. Jedoch ist nicht ganz ohne Bedeutung die Zunahme des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen, wie sie im luftverdünnten Raume festgestellt worden ist (vgl. Grawitz, Egger²⁷), Jacquet²⁸), Miescher¹³), Paltauf⁶¹) u. a. vgl. S. 530). Dadurch wird eine stärkere O₂-Ausnutzung in der Alveolarluft ermöglicht.

Diesen im pneumatischen Kabinett gemachten Erfahrungen ähneln am meisten die bei Luftballonaufstiegen beobachteten Änderungen der Atmung. Freilich treten hier zu den schon geschilderten Einflüssen klimatische Faktoren hinzu, die die Erscheinungen beeinflussen können.

Der Aufstieg in große Höhen erfolgt wohl nie so schnell wie die Änderungen des Luftdruckes in der pneumatischen Kammer. Doch sind öfters viel erheblichere Höhen, d. h. Luftverdünnungen, als in dieser erreicht worden, die dann zu schweren Krankheitserscheinungen, selbst zum Tode geführt haben. Die leichteren Erscheinungen entsprechen den in der pneumatischen Kammer beobachteten (vgl. v. Schroetter¹²)). Bei demselben Luftverdünnungsgrade wie in der pneumatischen Kammer, etwa bei 3500—5000 m Höhe, tritt eine Vergrößerung des Atemvolumens durch Zunahme der Frequenz und auffälligerweise auch der Atemtiefe ein. Die Vertiefung der Atmung ist hier wohl hauptsächlich Folge der Beschäftigung im Luftballon, entspricht also der bei der Arbeit im pneumatischen Kabinett beobachteten Atemvertiefung. Zur Atemvertiefung führen aber auch die gleichzeitig in diesen Höhen einsetzenden klimatischen Einflüsse (Kälte, Insolation). In noch größerer Höhe wird die Atmung schwächer, oft periodisch, selbst Cheyne-Stokessches Atmen tritt auf. Der Puls wird beschleunigt, dazu kommt Müdigkeit, Muskelschwäche, Ataxie.

Trotz starker Vermehrung des Atemvolumens bleibt das reduzierte Volumen kleiner oder erreicht höchstens die in der Tiefe geatmeten Luftmengen. Der Sauerstoffverbrauch und die CO₂-Ausscheidung wächst gleich-

mäßig, so daß bis etwa 4000 m Höhe keine Änderung des respiratorischen Quotienten eintritt. Erst in größeren Höhen wächst er an infolge ungenügender O_2 -Versorgung (Zuntz und v. Schroetter²⁹, v. Schroetter¹²), Loewy^{5a}). Die praktisch erreichbare Grenze der Ballonfahrten liegt etwa in 11000 m Höhe. Berson und Süring erreichten sie, wurden aber beide ohnmächtig. Größere Höhen können nicht erreicht werden, da einerseits die Wasserdampf- und CO_2 -Tension in der Alveolarluft zu hoch, andererseits die Dissoziationsspannung des Hämoglobins zu groß wird.

Für die Entstehung der krankhaften Erscheinungen bei Ballonfahrten ist der O_2 -Mangel hauptsächlich (nach Tissot⁶³) allein, von Zuntz und Loewy⁶³) u. a. bestritten) maßgebend, wenn auch die mechanischen Verhältnisse der Luftverdünnung (vgl. oben) und die klimatischen Einflüsse eine Rolle spielen können. In gewissen Grenzen sind aber individuelle Unterschiede in den Kompensationsmitteln zu beobachten, haben doch Loewy⁵) u. a. wiederholt gezeigt, daß die Atemmechanik, die Größe und Oberfläche der an der Respiration teilnehmenden Lungenabschnitte in weitem Grade individuell verschieden sind, so daß die Zusammensetzung der Alveolarluft unter äußerlich gleichen Verhältnissen ganz verschieden sein kann. Verschiedenheiten von Hämoglobingehalt und Blutzirkulation sind ebenfalls Faktoren, die individuelle Differenzen erklären können. Ermüdung, Kälteeinflüsse usw., die sich ebenfalls je nach Abhärtung und Muskelübung verschieden geltend machen, geben weitere Erklärungsmöglichkeiten für die beobachteten individuellen Unterschiede.

Der Einfluß des **Höhenklimas**-Bergklimas auf Menschen und Atmung ist von jeher besonders lebhaft untersucht worden. Gehen doch hier praktische Bedürfnisse und Interessen wissenschaftlicher Beobachtungen Hand in Hand. Es ist lange bekannt, daß in größeren, allerdings recht verschiedenen Höhen bestimmte krankhafte Erscheinungen auftreten (Bergkrankheit), daß aber auch hier Akklimatisation und individuelle Momente eine große Rolle spielen. Die Erscheinungen äußern sich in Mattigkeit, Kopfschmerz, Gemütsdepression, Schlafsucht, Atemnot, Herzklopfen, Pulsbeschleunigung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, eventuell Blutungen aus den Schleimhäuten. Selbst Todesfälle durch Lungenödem sind beobachtet worden. Auch bei der Druckverminderung durch die Höhe treffen mehrere Momente zusammen: Sinken des O_2 -Partiardruckes, mechanische Einflüsse und schließlich klimatische Faktoren. Es kann hier nicht auf die zahlreichen, besonders neuerdings exakt durchgeführten Beobachtungen eingegangen werden (vgl. P. Bert⁶), Meyer-Ahrens³⁰), Mosso³¹), A. Loewy, S. Loewy, L. Zuntz³²), Zuntz, Loewy, Müller, Caspari³³), Kronecker²⁵), Fuchs³⁴), Fuchs und Deimler³⁵), Stäubli³⁶), Miescher¹³), Jacquet²⁸), Egger²⁷), v. Schroetter¹²), Durig^{64a, b}) u. a.). Nur kurz seien die Beobachtungen über Änderung der Atmung und die verschiedenen Kompensationsmittel derselben betrachtet.

Der O_2 -Mangel wird auch hier durch Zunahme des Atemvolumens zunächst zu decken gesucht. Schon bei 1200 m Höhe machen sich die ersten Zeichen dieser Kompensation bemerkbar (Zuntz und seine Mitarbeiter³³), Fuchs³⁴) u. a.). Sie wird bei 2500—3000 m Höhe deutlicher. Die Atemfrequenz nimmt zu, die einzelnen Atemzüge werden wenigstens in der Ruhe bis 3000 m tiefer, bei Anstrengung und in größerer Höhe oberflächlicher (Fuchs^{34, 35})). Zuntz, Loewy, Müller Caspari³³) fanden gewöhnlich bei Individuen, die eine Verlangsamung der Atmung zeigten, gleich-

zeitig eine Vertiefung und umgekehrt (ähnlich A. Mosso³¹⁾). So steigt z. B. das Atemvolumen

in 1600 m Höhe um ca. 15 ‰,
 in 2900 m Höhe um ca. 45 ‰,
 in 3600 m Höhe bis 58 ‰,
 in 4560 m Höhe bis 114 ‰ (Loewy).

Die Atempausen verschwinden, das Expirium wird kürzer, das Inspirium länger. Jede Anstrengung erhöht das Atemvolumen in der Höhe erheblich mehr als die gleiche Arbeit in der Ebene, z. B. beobachtete Fuchs bei derselben Arbeit eine Steigerung des Atemvolumens in der Ebene um 112 ‰, in 4560 m Höhe um 243 ‰ des Ruhevolumens, d. h. es stieg von etwa 6 auf über 12 l in der Ebene und von 8½ auf 20 l Minutenvolumen in der Höhe. Trotzdem bleibt das reduzierte Atemvolumen fast stets kleiner als das in der Ebene. Daher werden auch durch jede Anstrengung und durch Ermüdung die subjektiven Beschwerden erhöht. In noch größerer Höhe wird die Atmung periodisch, d. h. tiefere Atemzüge wechseln mit flacheren ab, schließlich kann Cheyne-Stokessches Atmen eintreten (besonders im Schlaf und bei Ermüdung) durch Abnahme der Reizbarkeit des Atemzentrums infolge schlechter Sauerstoffversorgung desselben (Zuntz³³), Loewy⁵), Fuchs^{34, 35})).

Die Vitalkapazität sinkt in der Höhe, und zwar erheblicher als in entsprechend verdünnter Luft im pneumatischen Kabinett (Schumburg und Zuntz, Loewy). Es müssen also zu den oben geschilderten mechanischen Einflüssen der Luftverdünnung noch andere Momente hinzutreten. Fuchs^{34, 35}) zieht zur Erklärung Ermüdung und vor allem Kälteeinflüsse auf die Atmungsmuskeln heran. Loewy⁵), Zuntz³³) u. a. sehen neben der Ausdehnung der Darmgase (vgl. Aron¹⁵)) ebenfalls in der Ermüdung die Ursache für die Herabsetzung der Vitalkapazität. Kronecker²⁵) dagegen glaubt, daß die Überfüllung des Lungenkreislaufes mit Blut in der größeren Höhe die Vitalkapazität herabsetzt (Lungenschwellung und Starre im Sinne von Baschs), von Gerhardt⁶⁶) nicht bestätigt.

Durch die geschilderten Atemveränderungen wird eine bessere alveolare Sauerstoffspannung angestrebt, die freilich nur bis zu einer gewissen Höhengrenze (4500—5000 m) genügend ist. Schließlich tritt trotz dieser Atmungskompensation Insuffizienz derselben ein. Sie tritt im Gebirge im allgemeinen bei geringerer Luftverdünnung auf als im pneumatischen Kabinett oder im Ballon, weil noch andere Umstände (Anstrengungen, klimatische Einflüsse usw.) im ungünstigen Sinne auf die O₂-Versorgung einwirken. Bei längerem Aufenthalt in der Höhe erfolgt umgekehrt eine Akklimatisation. Es sind dann die in Ruhe und bei Arbeit geatmeten Luftmengen geringer als in den ersten Tagen (Fuchs^{34, 35}), Zuntz³³), Loewy⁵) u. a.).

Die Sauerstoff- und CO₂-Spannung in den Alveolen (Mosso³¹), Zuntz und sein Mitarbeiter³³)) sinkt in größeren Höhen; der Sauerstoffverbrauch ist bis etwa 3000 m in mäßigem Grade, über 4000 m auch in der Ruhe sehr erheblich gesteigert. Die CO₂-Ausscheidung ist vermehrt (Mosso fand allerdings Abnahme der CO₂-Produktion), (Zuntz, Durig, Zuntz, Loewy, Müller, Caspari, Fuchs und Deimler, Jacquet und Staehelin³⁵), Loewy). Die Ursache für die Steigerung des Stoffumsatzes, die im luftverdünnten Raume fehlt resp. später einsetzt, ist sicher nicht nur Folge der vermehrten Arbeit der Atemmuskeln und vermehrten statischen Arbeit der Muskeln (Fuchs^{34, 35})),

sondern auch Folge klimatischer Faktoren (Kälte, Licht usw.). Trotzdem steigt der respiratorische Quotient gewöhnlich nicht, ja er kann sogar sinken (Neubildung von Glykogen, Hämoglobin usw., Zuntz und Durig, Fuchs³⁴). Eine Erklärung für diese Erscheinungen, die gegenüber der Steigerung des respiratorischen Quotienten im pneumatischen Kabinett zunächst sehr auffällig sind, ist wohl zum Teil dadurch gegeben, daß es sich bei den Untersuchungen über den Einfluß der pneumatischen Kammern um ganz kurzdauernde, in der Höhe dagegen um langdauernde Versuche handelt (Aron¹⁸, Loewy⁵), so daß eine direkte Vergleichung nicht möglich erscheint.

Kommt es zu einer Insuffizienz der Atmung d. h. der O₂-Versorgung bei einer gewissen Höhe, so treten subjektive Störungen und Krankheitserscheinungen auf, und im Harn finden sich abnorme Säuren. Es sinkt die Blutalkaleszenz um 40 % (Galeotti) und der CO₂-Gehalt des Blutes ist vermindert (Mosso und Marro). Mosso hielt wegen dieser Verminderung des CO₂-Gehaltes des Blutes die Bergkrankheit für eine Folge von Kohlensäure-, nicht von Sauerstoffverarmung (Akapnie) (vgl. S. 466).

Bei den Kompensations- und Akklimatisationsvorgängen spielen neben zunehmender Übung der Muskulatur und Gewöhnung derselben an die (Kälte-)Reize, wodurch bei besserer Atemmechanik Verminderung des Stoffverbrauchs erzielt wird, Änderung des Zirkulationsapparates und der Blutzusammensetzung eine wichtige Rolle (vgl. S. 182 ff.).

Bei Erhebung in größerer Höhe steigt, wie allgemein angegeben wird, die Pulszahl in der Ruhe, noch stärker beim Arbeiten, dazu tritt eine gewisse Periodizität in Stärke und Frequenz (Fuchs³⁴), die als Ermüdungserscheinung (Kronecker²⁵, Fuchs³⁴) gedeutet wird. Beim längeren Aufenthalt schwindet diese Erscheinung, und die Pulsbeschleunigung wird geringer, da das Herz erstarkt (Fuchs).

Daraus folgt eine Besserung des Blutumlaufs nach längerem Aufenthalt in der Höhe, und die Akklimatisation — das Absinken des Atemvolumens — wird verständlich.

Der Blutdruck bleibt in der Ruhe unverändert (Kronecker²⁵, Fuchs³⁴) u. a.) und sinkt bei der Arbeit (Fuchs³⁴, ³⁵), wodurch die Verschlechterung des Befindens in größerer Höhe bei der Arbeit erklärt wird. Die Blutverteilung bleibt entgegen Anschauungen von Haller, Kronecker²⁵) u. a. unverändert (Zuntz und seine Mitarbeiter³³). Die mehr oder weniger schweren Störungen der Blutverteilung, die mitunter beobachtet werden, sind nur als Folge von Herzmüdung anzufassen.

Die zuerst von Viault beobachtete, seitdem oft bestätigte (Miescher¹³, Egger²⁷, Jacquet²⁸, Suter³⁹, u. a.⁴⁰⁻⁴², Paltauf⁶¹) Zunahme der Erythrocyten und des Hämoglobins im Höhenklima, die auch nach der Rückkehr in die Ebene noch längere Zeit nachdauert, ist ein weiteres Mittel, um die notwendige Sauerstoffmenge aufnehmen zu können (S. 530 ff.).

Mag es sich bei dieser Veränderung des Blutes nur um eine andere Verteilung der Erythrocyten, oder um Eindickung des Blutes handeln, oder in späteren Zeiten um eine wirkliche Blutneubildung, was nach den Untersuchungen von Zuntz und seinen Mitarbeiter³³) wahrscheinlich ist, so wird jedenfalls durch sie die respiratorische Oberfläche des Blutes erheblich vergrößert.

Wenn auch nach den vorliegenden Untersuchungen das wesentliche Moment zur Entstehung der Bergkrankheiten die Atmungsinsuffizienz durch Verminderung der Sauerstoffzufuhr ist, so wirken doch auch eine Reihe klimatischer Faktoren mit (Kälte, Wind, Sonnenstrahlung), indem sie die Kom-

pensationsmittel der Atmung verschlechtern. Schließlich ist wohl auch den mechanischen Momenten der Luftverdünnung ein gewisser Einfluß zuzusprechen, da auch sie auf Atemmechanik, Blutkreislauf, Muskelarbeit (Fuchs³⁴)) einen ungünstigen Einfluß ausüben dürften.

Während bei den eben besprochenen Änderungen der Atmung allein oder vorwiegend der chemische Einfluß der Sauerstoffspannung maßgebend war, dagegen mechanische Momente nur in den letzten Fällen eine geringe Rolle spielten, ist bei den therapeutischen, jetzt wieder eingeführten, früher viel gebrauchten Atmungen verdünnter oder verdichteter Luft bei auf dem Körper lastendem Atmosphärendruck der mechanische Einfluß der **Druckdifferenz** allein maßgebend. Die Beeinflussung der Atmung und Zirkulation durch diese Maßnahmen ist früher vielfach untersucht (Speck, Waldenburg, Örtel u. a.) und neuerdings von Kuhn⁶⁷), O. Bruns^{43a, b}), Cloetta⁵⁷), Bernoulli⁵⁸) wieder erörtert worden. Es handelt sich dabei entweder um eine einseitige Erleichterung des Inspiriums (bei Atmung aus verdichteter Luft oder bei Atmung aus atmosphärischer Luft bei erniedrigtem Druck über dem Körper) oder des Expiriums (bei Atmung in verdünnter Luft unter atmosphärischem, oder in atmosphärischer bei erhöhtem Außendruck) und eine Beförderung des Lungenkreislaufes (durch Erhöhung des intrathorakalen negativen Druckes, Lungenhyperämie (A. Schmidt und David^{8b, c}), Kuhn⁶⁷)).

Praktische Bedeutung haben diese Fragen namentlich durch die Entdeckung und chirurgischen Versuche Sauerbruchs gewonnen, die Erkrankungen des Thorax unter Druckdifferenz operativ zu behandeln. Nach den neueren Untersuchungen soll für Atmung und Zirkulation gleichgültig sein, ob die Ventilation der Lunge unter Überdruck oder Unterdruck erfolgt (Dreyer und Spannaus⁴⁴), Dreyer⁴⁵)), was allerdings von Cloetta⁵⁷) bestritten wird, der bei Überdruck eine Beeinträchtigung der Zirkulation fand.

2. Beimengung abnormer Gase (oder Körper).

Die Zusammensetzung der Luft kann sich ferner dadurch ändern, daß in ihr Gase auftreten, die sich gewöhnlich gar nicht oder in minimalsten Spuren in der Atmosphäre finden, oder daß in ihr schwebende feste Körper in die Atemluft geraten.

Man teilt die Gase in indifferente, irrespirable und respirable, aber giftige ein (Johannes Müller).

Zu den **indifferenten Gasen** gehören Stickstoff und Wasserstoff, solange eine genügende Menge Sauerstoff denselben beigemischt ist. Der Wasserstoff kann ohne Schädigung den N der Luft fast völlig ersetzen. Nur bei sehr reichlichem Gehalt von H sinkt die Temperatur (Regnault und Reiset, Matalacci) und steigt der Stoffumsatz (vermehrte Wärmeleitung, Verbindung von H₂ und O zu Wasser im Körper?).

Das Auftreten von **irrespirablen Gasen** führt durch Reizung der sensiblen Nerven der Nasen- und Rachenschleimhaut zu reflektorischen (Schutz-) Änderungen der Atmung. Es tritt (reflektorischer) Schluß der Stimmritze, Verengerung der Luftröhre durch Kontraktion der Bronchialmuskeln, Atemstillstand ein. Wirken die Gase länger ein, so erfolgen Husten und Erstickungsanfälle (vgl. S. 548). Schließlich aber kann doch der eintretende Sauerstoffmangel zur Atmung zwingen, die dann zumeist oberflächlich und

beschleunigt ist und von Husten unterbrochen wird. An den Schleimhäuten der Atemwege und in den Alveolen entwickeln sich entzündliche Veränderungen mit ihren Folgen für die Atmung. Es gehören zu den irrespirablen Gasen vor allem die ätzenden Dämpfe, z. B. Nitrosedämpfe, schwefelige Säure, Salzsäure, Ozon in stärkerer Konzentration, Chlor, Brom, Ammoniak, Chlorjodid, Jodwasserstoff und zahlreiche andere Gase und Dämpfe (vgl. Brat⁴⁶), Künne⁴⁷), Loewy^{5a}), v. Jaksch⁴⁸), Kobert⁴⁹), Kionka⁵⁰) u. a.).

Die **respirablen, aber giftigen Gase** üben keinerlei Reize auf die Atmungsorgane aus, sie werden darum ohne Störung der Atmung ins Blut aufgenommen und üben dort ihre schädlichen Wirkungen aus. Es gehören hierher das Kohlenoxyd, Kohlensäure, Arsen, Phosphor, Schwefelwasserstoff, Zyanwasserstoff, Stickoxydul, schließlich auch die narkotisierenden Dämpfe von Äther, Chloroform u. a.

Die Art ihrer Wirkung ist allerdings eine recht verschiedene. Während einzelne nur durch ihre feste Bindung mit dem Hämoglobin und den hierdurch hervorgerufenen Mangel an Sauerstoff im Körper giftig wirken (Kohlenoxyd u. a.), wirken andere — schon in kleinsten Mengen absorbiert — lähmend auf Herz und Atmungszentrum oder dadurch, daß sie das Gewebe der Fähigkeit berauben, O₂ aufzunehmen (Zyanwasserstoff).

Auf die Erscheinungen der einzelnen Vergiftungen kann hier nicht eingegangen werden. Meist gehen sie mit Beschleunigung und Verflachung der Atmung, Pulsschwäche, Zyanose einher, und sub finem vitae stellen sich nicht selten Krämpfe ein. In anderen Fällen erfolgen asthmatische Atemstörungen oder plötzlicher Atem- und Herzstillstand.

Die Kohlenoxydgasvergiftung beruht auf der 150—200 mal größeren Affinität des Hämoglobins zum CO als zu O₂. Dadurch kann beim längeren Aufenthalt in einer Atmosphäre von nur 0,75 % CO das Blut schließlich soweit mit CO gesättigt sein, daß es nur noch 12—13 % der normalen Menge O₂ aufnehmen kann. Es treten dann Vergiftungserscheinungen auf. Durch Erhöhung des O₂-Partiardruckes kann aber die O₂-Sättigung unter diesen Verhältnissen doch noch recht erheblich gesteigert werden (Loewy und Zuntz¹). Da die Abgabe von CO nur durch Dissoziation (nicht Oxydation) erfolgt, diese aber nur langsam erfolgt, so halten die Störungen längere Zeit an (Brat⁴⁶), Loewy, Dreser⁵²), Hüfner⁵³), Magnus⁵⁴), Krehl⁵¹).

Den Einfluß der Kohlensäure auf die Atmung sehen wir nicht zu selten bei CO₂-Anhäufung in bewohnten Räumen — mit und ohne gleichzeitig bestehendem O₂-Mangel. Schon geringe Beimengungen von CO₂ zur Atemluft (die gewöhnlich nur 0,03—0,05 % enthält) wirken erregend, so daß z. B. bei 1 % CO₂ der Atemluft das Atemvolumen um 2 l, bei 7 % um 16 l erhöht wird. Die Atemzüge werden vertieft, die Mittellage wächst (Bohr¹⁴), nicht bestätigt von Hasselbalch^{14a}), 6—8 % erzeugen schon erhebliche Grade von Dyspnoe, wobei der Blutdruck steigt. Bei längerem Aufenthalt in CO₂-reicher Luft tritt Schwindel, Erregungszustände usw. auf. Nach 1/2 stündigem Aufenthalt in solcher Luft tritt nach vorübergehender Vertiefung eine Verflachung der Atmung und Sinken des Blutdruckes ein. Noch höhere Grade führen zur Narkose und schließlich zum Tode. Die verschiedenen Tierarten vertragen in der Atemluft recht verschiedenen Gehalt von CO₂ (vgl. S. 465 ff. und P. Bert, Friedländer und Herter, Loewy und Zuntz, Loewy, Brat, Speck, Haldane und Priestley⁵⁹) u. a.).

Korpuskuläre Beimengungen zur Luft (Staub aller Art, Bakterien),

werden teils durch absichtliche, teils durch reflektorische Schutzwehrmaßregeln möglichst von den Luftwegen ferngehalten. Diese reflektorischen Abwehrmittel: Schluß der Glottis, Verengung der zuführenden Wege, Flimmerepithelbewegung, Schleimsekretion, Husten sind oben näher geschildert (vgl. S. 546ff.), so daß sie hier nicht besprochen werden müssen. Es wird so stets nur ein geringer Teil der Substanzen in die feinsten Luftwege gelangen und von hier bald wieder nach außen befördert. Ist aber die Summe der zugeführten Verunreinigungen größer, als durch die Schutzmaßregeln beseitigt werden kann, so tritt entweder bei indifferenten Stoffen und bei einzelnen Bakterien eine Aufnahme in die Lymphbahnen und Transport in die Lymphdrüsen ein, bei differenten Stoffen oder stark pathogenen Bakterien kommt es zu Verätzungen oder akut-, oder chronisch-entzündlichen Veränderungen (Siderosis, Chalikosis usw., infektiöse Erkrankungen der Lunge u. a.).

Eine völlige Keimfreiheit der Lunge durch ihre natürlichen Schutzmittel, wie sie von vielen Autoren (Fr. Müller^{55a, b}) u. a.) angenommen wurde, scheint nicht immer zu bestehen, doch sind (durch bakterizide Kräfte der Lunge?) jedenfalls die in ihr gefundenen Bakterien vermindert virulent und weniger lebensfähig (W. Müller⁵⁶).

Schließlich wären noch Änderungen der Atmung bei abnormen Temperaturen der Atmungsluft zu erwähnen, wie sie hauptsächlich zu therapeutischen Maßnahmen verwendet wurde (vgl. Örtel, A. Schmid u. a.). Ob dabei eine Änderung der Atemmechanik zustande kommt, scheint nicht genauer untersucht zu sein.

Literatur.

- 1) A. Loewy u. Zuntz, M. Michaelis' Handb. d. Sauerstofftherapie. Leipzig 1906.
- 2) Durig, Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abtl. Suppl. 1903.
- 3a) Quincke, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1910.
- 3b) — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. LXII.
- 4) v. Terray, Deutsche med. Wochenschr. 1897. 37.
- 5a) A. Loewy, Pflügers Arch. 1894. LVIII.
- 5b) A. Loewy, Untersuch. üb. Resp. u. Zirk. bei Änd. d. Druckes der Luft. Berlin 1895.
- 5c) — Oppenheimers Handb. d. Biochemie. 1908. IV, 1.
- 6) P. Bert, La pression barométrique. Paris 1878.
- 7) Aron, Zeitschr. f. klin. Med. 1901. XLII.
- 8) David, Med. Klinik 1910. Nr. 26. S. 1035.
- 8a) A. Schmidt u. David, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 1.
- 8b) — — ebenda. 1911. Nr. 18.
- 8c) David, Zeitschr. f. klin. Med. 1912. LXXIV.
- 9) Friedländer u. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1878 79. II u. III.
- 10) Zuntz, Pflügers Arch. XVII.
- 11) Cowl, M. Michaelis' Handb. d. Sauerstofftherapie. Berlin 1906.
- 12) H. v. Schroetter, ebenda.
- 13) Miescher, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897. XXXIX.
- 14) Bohr, Arch. f. klin. Med. 1907. LXXXVIII.
- 14a) Hasselbalch, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. CV.
- 15) Oertel, Ziemssens Handb. d. allg. Ther. 1882. I, 4.
- 16) Schmid, Penzold u. Stintzing, Handb. d. allg. Ther. 2. Aufl. 1898. III.
- 17) Heller, Mager u. H. v. Schroetter, Zeitschr. f. klin. Med. 1897 98. XXXIII, XXXIV.
- 18) Aron, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 29. 30.
- 18a) — Virchows Arch. CLXX.
- 19) v. Liebig, Arch. f. klin. Med. 1871/72. VIII u. X.
- 19a) — Deutsche med. Wochenschr. 1884.
- 19b) — Therap. Monatshefte. 1887.

- 19c) Hill, Brit. med. journ. 1912. 2668.
- 20) Hoche, Berliner klin. Wochenschr. 1897. Nr. 22.
- 20a) Minkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 1.
- 21a) Heller, Mager u. H. v. Schroetter, Pflügers Arch. 1897. LXVII.
- 21b) Dieselben, Zeitschr. f. klin. Med. XXXII. Festschrift f. L. v. Schroetter.
- 21c) Dieselben, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 24.
- 21d) Dieselben, Luftdruckerkrankungen. Wien 1900.
- 22) Plesch, Verhandl. des Kongr. f. inn. Med. 1910.
- 23) Mager, ebenda, Diskussionsbemerkung.
- 24) Lazarus, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 31 u. 32.
- 25) Kronecker, Deutsche Klinik am Eingang d. 20. Jahrh. 1907. XI.
- 26) Aschoff, Krehl u. Marchand, Handb. d. allg. Pathol. I, 192. Leipzig 1908
- 27) Egger, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1893.
- 27a) — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897. XXXIX.
- 28) Jacquet, Rektorats-Programm. Basel 1904.
- 28a) — Asher-Spiro, Ergebnisse d. Phys. II, 1.
- 29) H. v. Schroetter u. Zuntz, Pflügers Arch. 1902. XCII.
- 30) Meyer u. Ahrens, Die Bergkrankheit. Leipzig 1854.
- 31) Mosso, Der Mensch in den Hochalpen. Leipzig 1899.
- 32) A. Loewy, J. Loewy u. L. Zuntz, Pflügers Arch. 1897. LXVI (vgl. auch Deutsche med. Wochenschr. 1897. L, 99).
- 33) Zuntz, Loewy, Müller u. Caspari, Höhenklima u. Bergwanderung, 1906.
- 34) Fuchs, Sitzber. d. phys. u. med. Sozietät in Erlangen. 1908. XL.
- 35) Fuchs u. Deimler, ebenda. 1909. XLI.
- 36) Stäubli, Sonderdruck aus Ober-Engadiner Med. Festschr. 1910. C. Simon, Berlin.
- 37) O. Cohnheim, Asher-Spiro, Ergebn. d. Phys. II, 1.
- 38) Jacquet u. Staehelin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901. XLVI.
- 39) Suter u. a., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897. XXXIX.
- 40) van Voornveld, Pflügers Arch. 1902. XCII.
- 41) Abderhalden, ebenda.
- 42) Masing u. Morawitz, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. XCVIII.
- 43a) O. Bruns, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 42.
- 43b) O. Bruns, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 48.
- 44) Dreyer u. Spannaus, Beitr. z. klin. Chir. 1908. LX.
- 45) Dreyer, ebenda. 1909. LXV.
- 46) Brat, M. Michaelis' Handb. d. Sauerstoffther. Berlin 1906.
- 47) Künne, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 26.
- 48) v. Jaksch, Nothnagels Handb. I.
- 49) Kobert, Lehrb. d. Intoxikation. Stuttgart 1893.
- 50) Kionka, Grundr. d. Toxikologie. Leipzig 1901.
- 51) Krehl, Path. Physiol. 6. Aufl. 1910.
- 52) Dreser, Arch. f. exp. Pathol. XXIX.
- 53) Hüfner, Arch. f. exp. Pathologie. XLVIII.
- 54) Magnus, Asher-Spiro, Ergebn. I, 2.
- 55a) Fr. Müller, Münchner med. Wochenschr. 1897. Nr. 46.
- 55b) — Deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrh. 1907. IV.
- 56) W. Müller, Deutsches Arch. f. klin. Med. LXXI.
- 57) Cloetta, Arch. f. ex. Path. 1911. LXVI.
- 58) Bernoulli, ebenda. 1911. LXVI.
- 59) Haldane u. Priestley, Journal of the Physiol. 1905. XXXII.
- 60) Boycott u. Haldane, Journ. of the Physiol. 1908. XXXVII.
- 61) Paltauf, Krehl u. Marchand, Handb. d. allg. Pathol. II, 106. Leipzig 1913.
- 62) Tissot, Journ. de Physiol. 1910. XII.
- 63) Zuntz u. Loewy, ebenda. 1910. XIII.
- 64a) Durig, Wiener klin. Wochenschr. 1911. XVIII.
- 64b) Durig, Kolmer, Rainer, Reichel u. Caspari, Phys. Erg. der Monte-Rosa Exp. 1910.
- 65) Romanoff, Arch. f. exp. Path. 1910. LXIV.
- 66) D. Gerhardt, Verhandl. d. naturf. Gesellschaft Basel. XXI.
- 67) Kuhn, Die Lungensaugmaske in Theorie u. Praxis. Berlin 1911.

II. Erkrankungen der Respirationsorgane.

1. Erkrankungen der Luftwege.

Unversehrtheit der gesamten zuführenden Luftwege ist notwendig zum physiologischen Ablauf der Atmung. Die Bedeutung, die den Luftwegen als schädlicher Raum für den Gasaustausch sowohl unter normalen wie unter krankhaften Zuständen zukommt, ist schon oben ausführlich besprochen (vgl. S. 485). Die verschiedenartigen Störungen, die an allen Stellen der zuführenden Luftwege von der Nasen-Mundhöhle bis in die feineren Bronchien beobachtet werden, können die Atmung in der mannigfaltigsten Weise beeinflussen.

Die entzündlichen Veränderungen der **Nasenschleimhaut** können zur Verlegung des physiologischen Atemweges (der Nasengänge) führen und zu mehr oder weniger vollkommener Mundatmung zwingen. Dadurch werden einerseits die in der Nase wirksamen natürlichen Schutzmittel gegen Einatmung von Staub, Bakterien, abnorm kalter oder warmer Luft usw. aufgehoben, die Einwanderung und Verschleppung von Krankheitsveränderungen in die tieferen Luftwege aus der Nase begünstigt, andererseits wird der Atmungsmechanismus gestört, da die Mundatmung nur unter Erlernung neuer Muskelkoordinationen aufrechterhalten werden kann, deren Unvollkommenheit sich besonders im Kindesalter (Krehl¹⁾) und beim Essen störend geltend macht. So sehen wir bei einfachen Katarrhen der Nase schon Atemnot auftreten, die möglicherweise durch Bewegungsstörungen der Levatoren und Konstriktoren des weichen Gaumens entstehen (Stoerk²⁾). Daneben führt vermehrte Reizbarkeit der Nasenschleimhaut zu häufigem Niesen, das ebenfalls zu Störungen der Atmung (Dehnung der Lunge) führen kann (vgl. S. 552). Völliger Verschluß der Nase soll sogar zur Lungenblähung infolge Störung der Expiration führen (Cervello³), Rotholz^{3a}).

Andere Erkrankungen der Nase, die von Einfluß auf die Atmung sein können (nasales Asthma, Heuschnupfen, Xerose), werden wir unten noch zu erwähnen haben.

Erkrankungen der **Mundhöhle** führen gewöhnlich zu geringeren Störungen, da die Mundhöhle nicht als physiologischer Atemweg zu betrachten ist. Am leichtesten treten noch bei stärkerer Schwellung der Tonsillen, namentlich durch Verlegung des Rachenganges, Störungen der Atmung auf. Auch Erkrankungen des Pharynx können, soweit sie den Atemweg verengern oder verlegen (s. u.), (retropharyngeale Abszesse, Tumoren usw.), Erschwerung der Atmung hervorrufen.

Viel wichtiger sind die zahlreichen Störungen, die zu einem Verschluß oder zur Verengung der zuführenden Luftwege führen.

Völliger **plötzlicher Verschluß der großen Luftwege** führt zum typischen Bilde der „akuten Asphyxie“ (Erstickung). Wir sehen ihn auftreten durch Druck auf die Luftröhre von außen, z. B. durch Erhängen, Erdrosseln, durch Abknickung der Trachea, die durch Tumoren komprimiert und verengt war, durch Aspiration von Fremdkörpern oder von großen Flüssigkeitsmengen, z. B. beim Ertrinken oder bei Perforationen von Aneurysmen in die Trachea, Lungenblutungen, beim Glottiskrampf, bei perverser Stimmbandinnervation infolge Posticuslähmungen, bei akuter entzündlicher Schwellung der Schleimhaut des Kehlkopfenganges, Glottisödem usw. Es

treten hierbei zunächst vertiefte und beschleunigte Inspirationsbewegungen, dann stärkere Expirationsbewegungen, selbst Expirationskrämpfe und allgemeine Konvulsionen auf. Dann tritt Atemstillstand ein, dem nochmals einige schnappende Inspirationsbewegungen folgen. Der Blutdruck steigt anfangs an unter gleichzeitiger Pulsverlangsamung, sog. Vaguspulse, und etwa zur Zeit der Atempause sinkt der Blutdruck stark, so daß der Puls überhaupt nicht mehr fühlbar ist, die Herztöne ganz unhörbar werden oder nur noch leise hörbar bleiben. Mit den terminalen Atemzügen werden die Herztöne wieder stärker und bleiben auch noch eine Zeitlang nach dem völligen Aussetzen der Atmung hörbar (vgl. S. 474ff.).

Erfolgt der Verschluß der Luftwege **langsamer**, so tritt gewöhnlich kein Exzitationsstadium auf, sondern wohl hauptsächlich unter dem Einfluß der narkotisierenden Wirkung der im Blute durch ungenügende Ventilation sich anhäufenden Kohlensäure erfolgt eine langsame Abnahme der Erregbarkeit des Atemzentrums (langsame Erstickung) (vgl. S. 476).

Bei **Verengerungen** der zuführenden Luftwege sind die Erscheinungen vom Grade der Enge, vom Sitz und Ausdehnung derselben und schließlich von der Schnelligkeit des Eintrittes der Verengung abhängig. Je akuter und stärker die Erkrankung einsetzt, um so schwerer sind im allgemeinen auch die Erscheinungen (vgl. Köhler⁴⁾ Forsbach und Bittorf⁵⁾), während bei langsamen — über Jahre hinaus — sich entwickelnden Stenosen, z. B. infolge Kompression der Trachea durch wachsende Kröpfe, die Erscheinungen selbst bei relativ hochgradiger Stenose oft überraschend gering sind.

Der Sitz der Verengerungen der zuführenden Luftwege ist insofern von wesentlicher Bedeutung, als eine Stenose des noch ungeteilten Luftrohres, also oberhalb der Bifurkation, oder eine Verlegung beider Hauptbronchien ganz andere Erscheinungen machen muß als die Verengung nur eines Hauptbronchus, oder auch als die Verengung einzelner oder vieler kleiner bis mittlerer Bronchien.

Die Stenose der obersten Teile der zuführenden Luftwege sehen wir häufig als Folge entzündlicher Veränderungen des Kehlkopfes, beim Kroup, beim Pseudokroup, bei tuberkulösen und syphilitischen Erkrankungen, bei Perichondritis, narbigen Veränderungen und bei Tumoren. Dieselben Erscheinungen finden wir bei Tumoren, Abszessen im Nasenrachenraum, bei Erkrankungen des Einganges des Kehlkopfes (Glottisödem), bei Verengerungen der Trachea durch Tumoren, die sie entweder von außen komprimieren (Strumen, substernale Tumoren, Aneurysmen), oder die sich innerhalb derselben entwickeln. Vorübergehende oder dauernde Verengerungen sehen wir auch bei nervösen Erkrankungen des Kehlkopfes, z. B. beim Glottiskrampf, bei Stimmbandlähmungen, besonders der Erweiterer der Stimmritze (Syringomyelie, Tabes, Bulbärerkrankungen, Hysterie). Schließlich können Fremdkörper, die sich vor den Larynx legen oder in der Trachea sitzen bleiben, mehr oder weniger schwere Stenosenerscheinungen hervorrufen.

Von Bedeutung für die Atmung werden diese Stenosen dann, wenn der Querschnitt des noch freien Luftweges nicht mehr ausreicht, um die bei normaler Ausdehnung des Brustkorbes in der Zeiteinheit angesaugte Luftmenge im Inspirium eintreten bzw. umgekehrt im Expirium wieder entweichen zu lassen. Es kommt dann beim Inspirium zu einer abnormen Druckverminderung im Thorax und im Expirium zu einem abnorm hohen Druck innerhalb der Lunge. Es kann ferner durch ungenügende Luftzufuhr eine Herab-

setzung des Sauerstoffpartiardruckes und eine Erhöhung der Kohlensäurespannung in den Alveolen eintreten.

Beim Eintritt einer Stenose der Luftwege setzt sofort eine Änderung der Atmung ein, die sich auf Form, Modus, Größe und auf die bei Atmung beteiligten Muskelkräfte erstreckt.

Am auffälligsten ist die Verstärkung, Verlangsamung und Vertiefung. Die normalen Atemmuskeln arbeiten kräftiger, und die Hilfsmuskeln des Inspiriums und Expiriums treten in Tätigkeit (vgl. S. 500, 503f.). Infolge der intrathorakalen Drucksenkung kommt es nun bei dem Mißverhältnisse zwischen Thoraxerweiterung und Lufteintritt zu inspiratorischen Einziehungen bestimmter Teile des Brustkorbes, namentlich an den seitlichen unteren Partien des Thorax, an den Interkostalräumen, im Jugulum, im Epigastrium, an den Klavikulargruben. Auch das inspiratorische Tiefertreten des Kehlkopfes und die paradoxe Zwerchfellbewegung (Bittorf^{25b}), Wellmann⁵⁷) ist als Ansaugungsfolge zu deuten. Vielleicht wirkt bei den Einziehungen der unteren seitlichen Thoraxpartien auch eine Änderung des Mechanismus der Zwerchfellwirkung mit (S. 501f.). Häufig ist die Atmung von hörbarem Stridor begleitet.

Ist der Mechanismus der Stenose derart, daß vorwiegend das Inspirium gehemmt wird, wie wir es z. B. bei Lähmungen der Stimmbänderweiterer oder bei Verlegung des Larynx durch Polypen oder Fremdkörper sehen, so entwickelt sich das typische Bild der rein inspiratorischen Dyspnoe. Die genauere Analyse der stethographischen Kurve (Riegel³⁵) ergibt eine namentlich anfangs ausgesprochene Verlangsamung, der dann eine kräftige relative Beschleunigung und schließlich wieder eine Verlangsamung der Inspiration folgt. Die spirometrische Kurve (Forschbach und Bittorf⁵) ergibt ebenfalls eine deutliche Verlangsamung des Inspiriums. Auch sonst sehen wir bei Stenosen vorwiegend inspiratorische, seltener expiratorische Erschwerung der Atmung (vgl. S. 519 ff.). Übrigens kann auch jede sichtbare Dyspnoe fehlen (Köhler⁴); Forschbach und Bittorf⁵). Die Bedeutung der Vertiefung und Verlangsamung der Atmung bei Stenosen, durch die der Einfluß des schädlichen Raumes vermindert wird, ist oben ausführlich besprochen (S. 489 ff.).

Der Füllungszustand der Lunge ändert sich in typischer Weise. Schon seit längerer Zeit war bekannt, daß bei Larynxstenosen ein Volumen pulmonum auctum auftreten kann, und G. Liebermeister⁶) zeigte, daß bei diphtheritischer Larynxstenose unter 12 Fällen sich 11mal im Röntgenbild ein Tiefstand des Zwerchfells nachweisen ließ. In neueren Untersuchungen konnte sowohl auf spirometrischem (Siebeck⁷), Forschbach und Bittorf⁵) wie pneumo- und sthetographischem Wege (O. Bruns^{8a u. b}) das Bestehen der erhöhten Mittellage während der Dauer einer Stenose exakt nachgewiesen werden. Diese Blähung verschwindet bei normalen Individuen aber sofort nach Beseitigung der Stenose (Forschbach und Bittorf⁵), O. Bruns⁵)).

Bei einer rein expiratorischen Erschwerung der Atmung durch Einschaltung einer Stenose, wie sie O. Bruns^{8a}) experimentell erzeugte, tritt ebenfalls eine vermehrte Lungenfüllung auf, die jedoch auch hier zu keiner krankhaften dauernden Blähung der Lungen führt, wie Fischer⁹), Pretin und Leibkind¹⁰) durch Untersuchungen von Trompeten- und Glasbläsern zeigten, deren Beschäftigung zur Atmung mit expirationshemmender Stenose zwingt. Spirometrisch konnte Lommel¹¹), O. Bruns¹²) und Becker^{12a}) diesen Befund neuerdings bestätigen, wenn Lommel auch häufig (namentlich bei älteren

Glasbläsern), Bruns seltener, eine Erhöhung der Mittellage und Vermehrung der Residualluft fand. Auch die experimentellen Untersuchungen von Köhler⁴⁾, Sudsuki¹³⁾ und besonders von Schall¹⁴⁾ zeigen, daß weder inspiratorische noch expiratorische Stenosen (selbst bei langer Anwendung) ein echtes Emphysem zu erzeugen vermögen, wenn auch ein gewisses Volumen pulmonum auctum bei den Tieren sich fand. Die Annahme Tendeloos, daß diese Blähung besonders die suprathorakalen Lungenabschnitte betrifft, fand Becker^{12a)} nicht bestätigt.

Die Ursache der angeführten Änderungen der Atmung und der erhöhten Mittellage der Lunge ist vielfach erörtert.

Die Vertiefung der Atmung ist häufig auf die sog. Selbststeuerung des Vagus (Breuer-Hering) zurückgeführt worden. Krehl¹⁾ hat namentlich ausführlich darauf hingewiesen, wie die Änderungen des intrapulmonalen Druckes bei Stenosen sowohl inspiratorisch als expiratorisch im Sinne einer Verstärkung der Atmung entsprechend der Selbststeuerung des Vagus eingreifen müssen. Zur Erklärung aller Erscheinungen genügt diese Tatsache aber wohl kaum (vgl. S. 491 und 461).

Jedenfalls tritt bei den Stenosen mehr Luft inspiratorisch in die Lunge ein, als expiratorisch entweicht. Hofbauer^{13a-e)} ist geneigt, dies als Folge der Überlegenheit der inspiratorischen über die expiratorischen Kräfte anzusehen, die sich schon bei willkürlicher Vertiefung der Atmung ohne Stenose zeigen soll (vgl. dazu O. Bruns^{2a, b)}, Siebeck⁷⁾). Forschbach und Bittorf⁵⁾ zeigten aber, daß diese Erklärung nicht genügen kann.

Ebensowenig können diese Erscheinungen durch Wirkung chemischer Atemreize erklärt werden; denn Morawitz und Siebeck¹⁰⁾ und Forschbach und Bittorf⁵⁾ bewiesen, daß die Änderung der Atmung schon eintritt, bevor die Zusammensetzung der Alveolarluft oder der Blutgase sich geändert haben kann. Allerdings wird diese Änderung des Atemmodus bis zu einem gewissen Grade einer Verschlechterung der Alveolarluft entgegenwirken; konnten doch bei größeren Tieren Köhler⁴⁾ (entgegen dem Befund von Leichens Stern¹⁵⁾), und vor allem am Menschen Morawitz und Siebeck¹⁶⁾ zeigen, daß bei Stenose der Luftwege die Atemgröße steigen und die alveolare CO₂-Spannung sinken kann, daß also eine Hyperventilation der Lungen stattfindet.

Natürlich ist diese Kompensation nur bis zu einem gewissen Grade möglich. Sobald dieser überschritten wird, wird die Atmung insuffizient, und wir sehen dann die Atmung flacher und schwächer werden.

Die Beobachtungen von Bittorf und Forschbach^{5, 18a, b)} bei Bewußtlosen, Narkotisierten und schließlich bei Kranken (Herzkranken und Emphysematikern), bei denen bei Stenosen keine Erhöhung der Mittellage eintritt, beweisen, daß für das Zustandekommen dieser Atmungsänderungen komplizierte Vorgänge in höheren, nervösen Zentren (Bewußtsein) eine große Rolle spielen, auf die vermutungsweise schon O. Bruns^{2a)} hingewiesen hatte (vgl. S. 491 ff.).

Die Pulszahl sinkt beim Stenosenatmen entsprechend der Stärke der Stenose, dagegen steigt der Blutdruck an, und die Pulskurve zeigt bei hochgradiger Stenose das Bild der sog. Vaguspulse (Köhler⁴⁾ u. a.). Später versagt auch dieses Kompensationsmittel mehr und mehr, und es können sich die Zeichen einer Herzinsuffizienz einstellen. Ist die Stenose rein inspiratorisch, so scheint sich nach den Untersuchungen Schalls¹⁴⁾ keine rechtsseitige Herzhypertrophie zu entwickeln, die er dagegen bei expiratorischer und gemischter Stenose fand.

Ob schließlich durch die Stenose eine Hyperämie der Lunge erzeugt wird (Köhler⁴⁾), wie man es auch bei inspiratorisch erschwelter Atmung zu therapeutischen Zwecken erhofft (Wassermann-Kuhnsche Lungensaug-Behandlung), muß unentschieden bleiben. Nach den Untersuchungen von Schall¹⁴⁾ und A. Schmidt¹⁹⁾ tritt sie jedenfalls nur in Fällen hochgradigster Erschwerung der Einatmung auf. Bei hochgradiger expiratorischer Stenose, also Überdruck in der Lunge, fand Schall sogar Anämie, besonders der Oberlappen. Nach den Untersuchungen von Cloetta^{19a)} ist bei inspiratorischer eine vermehrte, bei expiratorischer Stenose eine verminderte Durchblutung der Lunge wahrscheinlich.

Bei langsam sich entwickelnden Stenosen oder bei längerem Bestehen treten die Erscheinungen namentlich in der Ruhe etwas mehr zurück (vgl. auch Köhler). Es tritt „Gewöhnung“ ein. Diese Gewöhnung kann sowohl Folge einer Einschränkung des Stoffverbrauches sein (vgl. S. 483) als auch auf besserer Ausnutzung des Kompensationsmittels beruhen (S. 480). Setzen schließlich bei länger dauernder Stenose aber Veränderungen der Lungen oder der Zirkulationsorgane (Dilatation des Herzens) ein (Köhler⁴⁾ u. a.), so werden diese das Bild natürlich beeinflussen.

Die Verhältnisse der Körpertemperatur, Harnmenge und seiner Zusammensetzung sind bei experimenteller Stenosenatmung wiederholt untersucht worden (Senator, Köhler, Frerichs und Städler). Sie zeigen, solange keine Kompensationsstörungen vorhanden sind, außer Vermehrung der Harnmenge nur geringe Abweichung von der Norm, bei eingetretener Dekompensation von Atmung und Zirkulation treten allerdings die verschiedensten Störungen auf (vgl. S. 477).

Werden beide Hauptbronchien gleichzeitig verschlossen oder verengt, so entwickeln sich im wesentlichen dieselben Störungen wie bei Verschuß der Trachea oder des Larynx. Diese Veränderungen sind verhältnismäßig selten, sie treten wohl besonders dann auf, wenn durch Platzen eines Aneurysmas oder durch schwere Lungenblutungen es zu einer Verstopfung durch Blutmassen kommt.

Völliger Verschuß eines Hauptbronchus oder eines seiner Äste führt zur Atelektase des von ihm versorgten Lungenastes. Die häufigsten Ursachen sind: Tumoren, die entweder den Bronchus von außen komprimieren oder sich innerhalb desselben entwickeln, Aneurysmen, die sich in einen Bronchus vorwölben, narbige Veränderungen oder Fremdkörper, die in denselben hineingelangen (vgl. Posselt²⁰⁾). Auch hier sind natürlich die Erscheinungen abhängig von Sitz und Art des Verschlusses und von der Schnelligkeit, mit der er eintritt.

Häufig wird außerdem durch die zugrundeliegende Krankheit die Atmung noch in mannigfaltiger Weise beeinflußt. Die Entwicklung entzündlicher Veränderungen unterhalb der verschlossenen Stelle, Bildung pneumonischer Herde oder von Bronchiektasen, kann zu besonderen Störungen Veranlassung geben (vgl. die Versuche von Lichtheim²¹⁾ und F. A. Hoffmann²²⁾, v. Criegern²³⁾ F. Müller²⁴⁾, Bittorf^{25a)}).

Handelt es sich um den Verschuß eines größeren Bronchus, so tritt eine vorwiegend inspiratorische Dyspnoe auf. Auf der Seite des Bronchialverschlusses sinkt inspiratorisch der negative Druck stärker als in der übrigen Lunge, da die Luft nicht entsprechend der Erweiterung des Thorax in diese Lunge nachströmt. Die Folge ist einerseits sichtbares Nachschleppen

der kranken Seite, eventuell sogar inspiratorische Einziehung, andererseits Ansaugen und Wandern des Mediastinums nach der erkrankten Seite (Holzknecht²⁶) u. a.), Stillstand der Zwerchfellhälfte, die schon in der Ruhe oft einen höheren Stand einnimmt als auf der normalen Seite. In anderen Fällen kann sogar paradoxe Zwerchfellbewegung auftreten (Béclère, Holzknecht und Hofbauer, Bittorf^{25b}). Bei länger dauerndem Verschlusse entwickelt sich schließlich durch vermehrte inspiratorische Dehnung und geringeren expiratorischen Kollaps ein vikariierendes Emphysem der anderen Lungenabschnitte.

Eine weitere Störung erleidet die Atmung noch dadurch, daß der Teil des Blutes des kleinen Kreislaufes, der durch die atelektatischen Gebiete fließt, nicht arterialisiert wird. Darum hängt auch zum Teil die Größe der Atmungsstörung von der Größe des atelektatischen Gebietes und von den Kräften der Zirkulation ab. Diese Störung würde noch größer sein, wenn Sauerbruchs²⁷) Annahme, die Cloetta^{19a}) neuerdings wieder durch experimentelle Untersuchungen unterstützt hat, richtig wäre, daß durch die kollabierte Lunge mehr Blut fließe als durch die nicht kollabierte. Jedoch müssen wir wohl nach den zahlreichen Untersuchungen über die Beeinflussung des kleinen Kreislaufes durch die verschiedenen Füllungszustände der Lunge und die Respiration (Quincke und Pfeiffer²⁸), de Jager²⁹), Heger und Spehl³⁰), Gerhardt^{31a, b, c}), Tendeloo³²), O. Bruns³³), Tigerstedt³⁷), vgl. auch S. 526 ff.) annehmen, daß durch die atelektatischen Bezirke weniger Blut als durch die gelüfteten Lungenabschnitte fließt. Dementsprechend findet man bei Sektionen atelektatischer Bezirke, solange keine entzündlichen Komplikationen bestehen, die luftleeren Partien blutarm (vgl. dagegen Cloetta). Es würde in dieser Veränderung der Blutverteilung also eine gewisse Kompensation bestehen (vgl. S. 488, 526 ff.).

Bei zirkumskripten Verengerung eines größeren Bronchus, wie er aus den oben erwähnten Ursachen, oder durch entzündliche Schwellung oder Druck tuberkulöser Bronchialdrüsen verhältnismäßig häufig beobachtet wird, ist die Störung der Respiration im wesentlichen davon abhängig, ob das Inspirium oder Expirium vorwiegend gehemmt wird. Bei inspiratorischer Erschwerung des Luftzutrittes entwickelt sich unterhalb der Stenose mehr oder weniger hochgradiger Kollaps der Lunge, mitunter sogar Atelektase mit einer der oben geschilderten Folgeerscheinungen (Lichtheim²¹). Ist dagegen die Stenose für inspiratorischen Luftdurchtritt weniger ungünstig als für das expiratorische Entweichen derselben, was bei der Überlegenheit der inspiratorischen Kräfte über die expiratorischen leicht möglich ist, so kommt es zu einer Blähung des zugehörigen Lungenabschnittes.

So sehen wir denn klinisch, wenn überhaupt Störungen bestehen, bald mehr inspiratorische, expiratorische oder auch gemischte Dyspnoe mit Verlängerung und Vertiefung der einzelnen Atemzüge auftreten. Auch hier wieder ist Sitz und Art der Stenose von wesentlichem Einfluß auf die Respiration.

Vorübergehende Verstopfung oder Verlegung eines größeren Bronchus durch entzündliche Schwellung und Schleimmassen sind nur dann für die Respiration von wesentlichem Einfluß, wenn die Atemkräfte zu schwach sind, um das Hindernis zu überwinden bzw. zu entfernen. So können diese Störungen bei schwächlichen Kindern und elenden, heruntergekommenen Erwachsenen zu schweren Respirationsstörungen (Atelektasen, Sekretstauungen und Pneumonien) führen.

Die Bedeutung der diffusen, entzündlichen Erkrankungen der **Bronchien** ist je nach der Verbreitung und Lokalisation des Prozesses, nach der Intensität und Dauer des Bestehens, nach der Individualität des Erkrankten recht verschieden. Prozesse, die bei einem nervengesunden oder nicht herzleidenden Erwachsenen keinerlei Störungen hervorrufen, können bei Nervösen, Herzkranken, Kranken mit Verringerung der respiratorischen Oberfläche oder mit Störungen der Dehnbarkeit des Brustkorbes (Kyphoskoliosen) und bei Kindern schon deutliche oder schwere Symptome verursachen.

Bei ausgedehnten, akuten Bronchitiden mittlerer und kleinerer Bronchien sieht man meist eine beschleunigte, oberflächliche Atmung, eine gemischte Dyspnoe (Riegel³⁵), Hoffmann²²). Die Bedeutung dieser Dyspnoe ist oft besprochen (vgl. bes. Krehl¹). Für ihre Entstehung ist wohl weder eine Änderung der Kohlensäurespannung von Blut und Alveolarluft noch eine abnorme Erregung der Vagi wesentlich maßgebend. Abgesehen soll dabei von den Respirationsbeschleunigungen werden, die durch eine gleichzeitige Temperaturerhöhung erklärt werden. Wer selbst eine Bronchitis durchgemacht hat oder öfters zwecks Untersuchung der Lunge Bronchitiker tief zu atmen zwang, wird wohl am meisten geneigt sein, als die erste Veränderung die Verflachung der Atmung anzusehen, die durch den mehr oder weniger starken Hustenreiz bedingt ist, der bei jedem tiefen Atemzug ausgelöst wird. Die Verflachung der Atmung führt sekundär zur Beschleunigung (vgl. S. 491). Dementsprechend zeigen auch im Schlafe Bronchitiker infolge Absinkens der Reflexerregbarkeit häufig keine Abweichung der Atmung von der Norm (F. A. Hoffmann²²). In anderen Fällen beobachtet man eine vorwiegend inspiratorische, häufiger noch eine rein expiratorische Dyspnoe; letztere tritt besonders bei kapillärer oder chronischer Bronchitis auf. Sie ist Folge der Erschwerung des Ausströmens der Luft durch die verengten oder durch Schleim verstopften Infundibula und kleineren Bronchien. Mitunter wird völlig unregelmäßige Atmung beobachtet (F. A. Hoffmann²²), Hofbauer^{15c}). Die Vitalkapazität sinkt um 10—20% (Wintrich⁴³).

Durch den häufig begleitenden, sehr starken Husten, auch schon durch den verstärkten muskulären Expirationsdruck, der besonders auf den unteren Lungenteilen lastet, während die oberen Partien der Lunge expiratorisch weniger komprimiert werden, kann es schließlich zu einer Blähung der Lungenspitzen kommen. Es entstehen die bekannten polsterartigen Auftreibungen in den Supraclavikulargruben; auch die Infraclavikulargruben, überhaupt die oberen Thoraxabschnitte erscheinen dann oft erweitert. Diese Veränderungen können sich, besonders bei der kapillären Bronchitis der Kinder, mit deutlichen inspiratorischen Einziehungen der unteren Lungenpartien, infolge des erschwerten inspiratorischen Einströmens der Luft, verbinden.

Trotz deutlicher Dyspnoe und Cyanose braucht der Gaswechsel nicht gestört zu sein, ja es kann sich im Blute sogar ein vermehrter Sauerstoffgehalt finden (Morawitz und Röhmer, zit. nach Krehl¹).

Auch hier sind das Verhalten der Zirkulation und vielleicht der Zustand des respiratorischen Epithels wichtig für die Größe der Atemstörung und die Möglichkeit ihrer Kompensation.

Für die Zirkulation ist einerseits die Menge des in den atelektatischen oder pneumonischen Teilen nicht arterialisierten Blutes, andererseits die Größe der mechanischen Atemstörung von Bedeutung. Geringe Ansaugung des Blutes aus dem rechten Herzen durch flache Atmung, vorübergehende Steigerung

des Blutdruckes in der Pulmonalarterie durch Husten (D. Gerhardt^{31c}) und S. 528, 552) führen zu einer Mehrbelastung des rechten Herzens, dessen Zustand also für Zirkulation in der Lunge und die genügende Zufuhr arterialisierten Blutes zum linken Herzen und zum Körper ausschlaggebend ist.

Das Verhalten des respiratorischen Epithels scheint mir insofern von einer gewissen Bedeutung, als wir bei schwerer, subakuter oder kapillärer Bronchitis häufig sehr reichlich desquamierte und verfettete Alveolarepithelien im Auswurf finden. Abgesehen von der evtl. Verkleinerung des respiratorischen Oberfläche, was freilich bei deren Größe wohl von geringer Bedeutung ist, könnte durch die Quellung und Verfettung des Epithels deren Schichtdicke oder auch deren vitale Tätigkeit beim Gasaustausch leiden und in einzelnen ungünstigen Fällen die Kompensation der Atemstörung erschweren (vgl. 535 und 537).

Eine besondere Form von Atemstörungen bei Erkrankungen der Bronchien stellt das **Bronchialasthma** dar. Es ist wohl außer Zweifel, daß es sich bei dieser Erkrankung um eine allgemeine Verengung der feineren und feinsten Bronchien handelt, die sich zusammensetzt aus einem Krampf der Bronchialmuskulatur, verbunden mit einer vasomotorisch-sekretorischen akuten Schwellung der Schleimhaut (Brissaud, F. A. Hoffmann²²), v. Strümpell³⁶), Friedr. Müller²⁴), A. Fraenkel³⁷) u. a.). Mag es sich dabei um eine Übererregbarkeit des Atemzentrums (F. A. Hoffmann²²) oder um eine erhöhte Erregbarkeit des Vagus (Vagotonie: Eppinger und Heß³⁸)) handeln. Freilich ist damit noch nicht viel über die auslösende Ursache und über das Zustandekommen des Anfalles gesagt. Daß Erregung des Vagus einen Bronchialmuskelkrampf und Lungenblähung auslösen kann, ist eine lang bekannte Tatsache, die experimentell wiederholt geprüft wurde (Einthoven³⁹), Beer⁴⁰), Riegel und Edinger¹⁵⁸) vgl. dagegen Wintrich⁴³)). Sicher spielt bei dem Krankheitsbild die nervöse Veranlagung eine besondere Rolle, da von den verschiedensten Stellen aus reflektorisch der Anfall ausgelöst werden kann. Vielleicht sind gewisse auto- und heterotoxische Substanzen von Bedeutung (z. B. Heuasthma, es weist wohl auch die Eosinophilie darauf hin (Schlecht¹⁵⁷)).

Die verschiedenen auslösenden Ursachen und zahlreichen Stellen, von denen der asthmatische Anfall ausgelöst werden kann, die nicht einmal immer im Bereiche des Atemweges zu suchen sind, haben Curschmann⁴¹), Hoffmann²²) u. a. ausführlich zusammengestellt.

Die Atemstörung beim Asthma ist außerordentlich typisch. Stets handelt es sich — wenigstens im Beginne der Krankheit — um anfallweise auftretende Dyspnoe, mit Vertiefung der Atmung und stark verlängerter Expiration bei rein kostaler Atmung (Fraenkel⁵¹)). Das Inspirium ist meist kurz und kräftig durch Anwendung der inspiratorischen auxiliären Atemmuskeln; inspiratorische Dyspnoe mit Verlängerungen dieser Atemphase ist nur selten beobachtet (F. A. Hoffmann²²), O. Bruns⁵⁴)). Die Ausatmung ist um das 2—3fache verlängert, keuchend, erfolgt mit Anspannung aller expiratorisch wirkenden Atemmuskeln (Hoffmann²²), Hofbauer¹⁵⁶) u. a. vgl. dagegen Staehelin und Schütze¹⁵⁹)). Die Atempause fehlt. Meist ist die Zahl der Atemzüge — trotz fehlender Pause und kurzer Inspiration — durch die starke Verlängerung der Expiration vermindert. Gewöhnlich besteht Orthopnoe. Der Thorax erweitert sich im Anfall, das Zwerchfell tritt immer tiefer und bewegt sich wenig, es tritt eine akute Lungenblähung auf. Die Atemausschläge und Vitalkapazität (Wintrich⁴³)) werden am Ende

des Anfalles immer geringer. Die Atemgröße kann erhöht sein (Staehelin und Schütze).

Da die Röntgenuntersuchung ergab (Levy-Dorn⁴²) u. a.), daß ein Zwerchfellkrampf im Anfall nicht besteht, ist die von Wintrich⁴³, Biermer, Bamberger, Riegel⁴⁴) u. a. aufgestellte, schon früher bekämpfte Theorie, daß ein Zwerchfellkrampf die Ursache des Asthmas sei, sicher widerlegt. Nach dem Anfall verschwinden die Zeichen der akuten Lungenblähung (wenigstens im Beginn der Krankheit) schnell wieder. Im späteren Verlauf und bei gehäuften Anfällen kann sich aber eine chronische Überdehnung der Lunge, ein Nachlassen ihrer elastischen Kräfte entwickeln; wir haben dann das Bild eines sekundären Emphysems vor uns, bei dessen Entstehung allerdings die sich meist ebenfalls herausbildende chronische Bronchitis unterstützend wirkt.

Die akute Lungenblähung im asthmatischen Anfall entsteht dadurch, daß das kräftige Inspirium eine verhältnismäßig starke inspiratorische Füllung der Alveolen herbeiführt, während eine entsprechend große Expiration nicht erfolgt, einerseits weil die Expirationskräfte geringer sind als die Inspirationskräfte, und andererseits weil es bei der Verengung der feinen Bronchien leicht zu einer expiratorischen mechanischen Verlegung derselben kommen kann (Biermer, O. Bruns u. a.).

Da im Anfall der intraalveolare Druck sehr erheblich gesteigert wird, so wird nach den experimentellen Erfahrungen über den Einfluß der Drucksteigerung in den Alveolen auf die Zirkulation in der Pulmonalarterie die Arbeit des rechten Herzens sicher vermehrt (Quincke und Pfeiffer, D. Gerhardt^{31c}), Romanoff⁴⁵), Cloetta^{19a}) u. a.); daneben wird durch die verlängerte und erschwerte Expiration und den Tiefstand des Zwerchfells der Abfluß des Blutes aus den Venen (Hasse⁷⁵), J. Schmid⁷⁶), Eppinger und Hofbauer⁷⁷)) in den Thorax gehindert und durch die ungenügende Inspiration keine kräftige Saugwirkung auf das Blut in den Körpervenen und im rechten Herzen ausgeübt (vgl. de Jager, Gerhardt, Heger, Spehl u. a.). Das durch die Lungen fließende Blutquantum wird vermindert, der Puls im Anfall wird kleiner. Im Expirium wird der Puls oft besonders klein und kann selbst ganz verschwinden (Bamberger, Hoffmann).

Wir haben hier Verhältnisse vor uns, wie sie sich ähnlich beim Valsalvaschen Versuche experimentell erzeugen lassen. Auch hier erfolgt nach kurzer Blutdrucksteigerung eine erhebliche Senkung im ganzen Kreislauf (Bittorf^{46a}), Bruck⁴⁷), Gerhardt^{31a}) u. a.) und Anstieg des Druckes im rechten Herzen, Verkleinerung des ganzen Herzens bei relativer Erweiterung der Pulmonalarterie (Bittorf^{46b}) u. a.).

Bei längerem Bestehen des Asthma sehen wir kompensatorisch Hypertrophie des rechten Herzens sich entwickeln. Wird nun diese Kompensation insuffizient, so gesellen sich zu den schon geschilderten Atemstörungen noch solche kardialer Natur (vgl. S. 605 ff.).

Bei der Verschiedenheit der übrigen Bronchialerkrankungen nach Sitz und anatomischen Veränderungen werden die klinischen Bilder sich natürlich verschieden äußern können. So können z. B. bei der fibrinösen Bronchitis asthmaartige Anfälle mit akuter Lungenblähung auftreten. Schwere kapilläre Bronchitiden können ebenfalls zu hochgradiger Atemnot und zu mächtigster akuter Überdehnung der Lunge führen. Daß die Art und die Menge des Sekretes, die Stärke der Hustenreflexe, die allgemeine Körperkonstitution mancherlei Einflüsse auf die Krankheitserscheinungen haben, ist leicht erklärlich.

2. Erkrankungen der Lungen.

Die chronischen Erkrankungen der Bronchien führen häufig zu einem chronischen Volumen pulmonum auctum, zum echten substantiellen **Emphysem**. Diese Anschauung, die nach der Arbeit F. A. Hoffmanns²²⁾ zu einem Abschluß gekommen schien, ist in den letzten Jahren namentlich durch die Arbeiten Tendeloo^{32, 32a)} und Bohrs⁴⁵⁾ und durch die erneute Betonung primärer Thoraxveränderungen von Freund^{49a-f)} wieder zur Diskussion gestellt worden.

Unter Emphysem versteht man einen dauernden Dehnungszustand der Alveolen, meist verbunden mit einem vermehrten Füllungszustand der Lunge. Die Alveolen sind erweitert, ihre Septen sind rarefiziert, die Lungenkapillaren vielfach verengt, obliteriert, jedenfalls stark vermindert und gedehnt. Die Elastizität der Lunge ist vermindert (ausführliche Literatur bei F. A. Hoffmann²²⁾, Päßler⁵⁰⁾, Fränkel⁵¹⁾, Zinn⁵²⁾).

Die Entstehung des Emphysems ist nach Niemeyer⁵³⁾, Hertz⁵⁴⁾, Hoffmann²²⁾ u. a. Folge erschwerter Atmung, wie wir sie am häufigsten bei Bronchialerkrankungen der kleineren Luftwege mit Sekretion von zähem Schleim oder mit stärkerer Schleimhautschwellung sehen (Traube). Es spielen sicher alle die Momente eine wichtige Rolle, die bei Erschwerung der Expiration eine ungehinderte oder verstärkte Inspiration gestatten. Alle diese Zustände können eine oft wiederkehrende oder länger andauernde mehr oder weniger schwere Schädigung der Elastizität der Lunge durch Überdehnung herbeiführen. Wir wissen ja von allen elastischen Elementen, daß einmalige schwere oder öfters wiederholte, mäßige Überdehnung zu einer dauernden Schädigung der Elastizität führen. Wir verdanken namentlich Tendeloo^{32a)} genauere Untersuchungen über die Wirkungsweise solcher Überdehnungen und über die Bedeutung derselben für die Entstehung des Emphysems. Ob schließlich vermehrter Inspirationszug (Laënnec) oder vermehrter Expirationsdruck wichtiger ist (Jenner, Ziemßen, Biermer⁶⁵⁾, F. A. Hoffmann u. a.), ist wohl dahin mit Recht beantwortet, daß beide Momente häufig zusammenwirken, daß aber stärker und häufiger die Erschwerung des Austrittes der im Inspirium angesaugten Luft aus den Alveolen zu der Dehnung führen muß. Vielleicht spielt auch die zuerst von Mendelsohn⁵⁵⁾ betonte, ungleichartige Beteiligung der einzelnen Lungenabschnitte an den Respirationsphasen, neuerdings von Tendeloo³²⁾, Bruns^{56a)}, Päßler⁵⁰⁾ u. a. wieder erörtert, eine gewisse Rolle bei der Lokalisation der in- und expiratorisch bedingten Lungenblähung. Freilich macht Hoffmann²²⁾ dagegen mit Recht gewisse Bedenken aus dem rein klinischen Verlaufe geltend. Rein inspiratorische Lungenblähung ist wohl überhaupt selten und experimentelle Untersuchungen von Hirtz⁵⁵⁾, Köhler⁴⁾, Sudsuki¹³⁾, Schall¹⁴⁾ haben ergeben, daß weder fortgesetzte in-, noch expiratorische Dyspnoe durch Stenosen der zuführenden Luftwege ein echtes Emphysem erzeugen kann, wenn sie auch Zunahme des Lungenvolumens oder des Thoraxumfanges sahen.

Auch beim Menschen führen ähnliche Bedingungen (Verengung der Trachea durch Tumoren usw., Erschwerung des In- oder Expiriums bei Glasbläsern, Musikern), nicht zu echtem Emphysem (Fischer⁹⁾, Bretin und Leibkind¹⁰⁾, F. A. Hoffmann²²⁾), wenn auch Lommel¹¹⁾, O. Bruns¹²⁾ und Becker^{12a)} neuerdings eine Erhöhung der Residualluft in solchen Fällen mitunter feststellen konnten. Da wir durch neuere Untersuchungen (Bohr⁴⁵⁾,

Hasselbalch⁵⁸), Forschbach und Bittorf⁵), Hofbauer^{15 u. 59}), Siebeck⁷), O. Bruns⁸)), wissen (vgl. S. 515 ff.), daß die verschiedensten Momente zu einer allerdings meist schnell vorübergehenden Erhöhung der Mittellage führen, so ist diesen Befunden für die Pathogenese des Emphysems eine größere Bedeutung wohl kaum beizumessen. Freund^{49a-f}) hatte schließlich Veränderungen der Rippen und der Rippenknorpel, durch die eine zwangsweise inspiratorische Stellung des Thorax mit Erschwerung der Expiration eintreten soll, schon vor langer Zeit als Ursache des Emphysems bezeichnet (vgl. S. 596). Tatsächlich kann man auch Veränderungen an den Rippenknorpeln („faserige Degeneration“) beim Emphysem finden, die geeignet sind, den Atemmechanismus zu erschweren. Sie sind jedoch weitaus am häufigsten wohl nur Begleiterscheinungen des Emphysems oder entwickeln sich sekundär infolge des Emphysems (Hertz, Niemeyer⁵³), Hoffmann, Loeschke¹⁵²), Sumita¹⁵³) u. a.). Die Fälle primärer starrer Dilatation des Thorax sind doch wohl seltenere Ursachen eines echten Emphysems (F. A. Hoffmann, Päßler, van den Velden⁶⁰), O. Minkowski⁵⁶)).

Ob außerdem für die Entstehung des Emphysems eine besondere Disposition, etwa eine angeborene, abnorme Anlage des elastischen Gewebes, notwendig ist, ist fraglich (Orth⁶¹), F. A. Hoffmann²²), Tendeloo³²)). Jedenfalls leidet die Elastizität beim Emphysem. Freilich sind die anatomischen Untersuchungen und Befunde bisher sehr widersprechend. Auf der einen Seite wurde Degeneration, Rarefizierung und Zersplitterung der elastischen Fasern gefunden (Eppinger⁶²), Birch-Hirschfeld⁶³), Orsós⁶⁴)), auf der anderen Seite wurden entweder gar keine oder nur geringe Veränderungen beobachtet (Sudsuki¹³), Hoffmann²²), Tendeloo³²)); doch scheinen diese Veränderungen mehr Folge als Ursache des Emphysems zu sein. Den klinischen Nachweis für die Abnahme der Elastizität beim Emphysem konnten Bittorf und Forschbach¹⁵) dadurch erbringen, daß sie nach Arbeit, Stenosenatmen beim Emphysematiker eine länger dauernde Erhöhung der Residualluft fanden, während im Gegensatz dazu beim Normalen der alte Gleichgewichtszustand schnell wieder erreicht wird (Rubow⁶⁵), Hasselbalch⁵⁸), Hofbauer^{15, 59}), Forschbach und Bittorf⁵), O. Bruns⁸)).

Fälle wie die Beobachtung Durigs⁶⁶), daß nach angestrengtestem Gebirgsmarsche eine mehrere Tage anhaltende Erhöhung der Residualluft eintritt, sind sicher selten und Folge einer einmaligen hochgradigen Überdehnung, die ebenso wirken muß wie oft wiederholte andauernde Überdehnungen geringeren Grades (Tendeloo). Hierher gehört eine ähnliche Beobachtung Waldenburgs⁶⁹), der bei einem Studenten ein Emphysem sich entwickeln sah, als dieser gezwungen war, häufig Treppen zu steigen.

Die Elastizität der Lunge beim Emphysem wird wohl auch durch chronisch entzündliche oder nutritive Störungen geschädigt, wie die Beobachtung von Hertz⁵⁴) zeigt, wo ein hochgradiges Emphysem sich bei einem bis dahin gesunden Cornetbläser entwickelte, als er kurz nach überstandener Lungenentzündung wieder sein Instrument blies.

Die Bedeutung dieser Veränderungen für die Atmung beruht sowohl auf den Schädigungen der Lungen selbst als auf Störungen der Zirkulation im kleinen Kreislauf.

Die Residualluft ist meist beim Emphysem erhöht, die Mittellage liegt ebenfalls hoch, die Reserveluft ist verringert, die Vitalkapazität häufig (— 60 % nach Wintrich⁴³), Waldenburg^{69a}), Freund⁴⁹)) herabgesetzt (vgl. auch Siebeck⁶⁷), Bittorf und Forschbach¹⁵)). Es ist also

die Ventilation der Lunge sehr erschwert, beträgt doch der mit jedem Atemzug ventilierbare Anteil nur einen geringeren Bruchteil der in der Lunge befindlichen gesamten Luftmenge (Hutchinson, Wintrich⁴³), Bittorf und Forscbach¹⁵), Siebeck⁶⁷), Minkowski⁵⁶) u. a.). Dazu kommt, daß infolge Tiefstand des Zwerchfells, inspiratorischer Thoraxstellung, primärer oder sekundärer Starre desselben jeder einzelne Atemzug weniger ausgiebig ist und sehr viel erheblichere Muskelanspannung verlangt als beim normalen Individuum. Wenn aber diese Mehrforderung noch relativ leicht durch die Inspirationsmuskeln überwunden werden kann, so liegen die Verhältnisse für die Expiration bei der physiologischen Schwäche der expiratorischen Kräfte und bei der Abnahme der Lungenelastizität noch ungünstiger. So sehen wir denn auch den intrapulmonalen negativen Inspirationsdruck beim Emphysematiker normal oder gar gesteigert, wenigstens anfänglich, den positiven Expirationsdruck stets erniedrigt (Waldenburg⁶⁹)).

Die Thoraxbewegungen bei dem Emphysematiker sind mit den verschiedensten pneumo- und stethographischen Methoden wiederholt untersucht. Die Resultate sind nicht völlig gleich. Im wesentlichen handelt es sich um eine Verlängerung des Expiriums. Nach den Untersuchungen Riegels³⁵) verläuft die Inspiration rasch, geht schnell in die Expiration über, deren Kurve zunächst ebenfalls schnell abfällt, dann aber auffallend langsam weiter absinkt. Aron⁷⁰) schildert die Inspiration als rasch, die Expiration als verlangsamt. Hofbauer^{15a}) gibt an, die Inspiration sei normal oder bei bestehender Bronchitis verlangsamt; die Expiration sei langsam, im allgemeinen gleichmäßig absteigend, mitunter aber durch vermehrte Anstrengung der expiratorischen Hilfsmuskeln schneller abfallend oder bei langsamem Verlauf durch schnellere Kurventeile unterbrochen. Die spirometrischen Kurven, die gewissermaßen „tachygraphisch die Schnelligkeit des Luftaustrittes aus der Lunge registrieren“, zeigten Verlängerung der Expirationszeit und dabei wechselnd schnellen, oft wellenförmigen Ablauf, besonders gegen Ende des Expiriums (Bittorf und Forscbach^{18a}) vgl. neuerd. Staehelin und Schütze¹⁵⁹)).

Die Atmung erfolgt beim Emphysem häufig unter deutlicher Anspannung der inspiratorischen, noch stärker der expiratorischen Hilfsmuskeln (vgl. S. 507 f.).

Die von Freund^{49, 4)} beschriebene Hypertrophie des musc. triangul. beim Emphysem ist eine Folge der vermehrten Arbeit der Expirationsmuskeln.

Die Atemzüge sind nicht gleichmäßig, sondern wechselnd in Tiefe und Frequenz (Hofbauer^{15a}) u. a.). Auch die einzelnen Thoraxpartien bewegen sich nicht gleichmäßig (F. A. Hoffmann), aber während Riegel³⁵) eine inspiratorische Erweiterung des oberen Brustkorbes registriert, geben Mendelsohn, O. Bruns u. a. an, daß diese Partien gerade expiratorisch gebläht werden. Wechselndes Verhalten fanden Staehelin und Schütze¹⁵⁹). Deutliche Einziehungen im Inspirium in den unteren Brustabschnitten sind verschiedentlich beobachtet worden (Pick⁷¹), F. A. Hoffmann). Vielleicht sind sie die Folge abnormer Wirkung des tiefstehenden Zwerchfells (S. 512), wodurch eine etwaige kompensatorische abdominale Atmung vereitelt werden dürfte.

Tritt schließlich zur Lungenblähung, wie so häufig, noch eine Bronchitis hinzu, so kann die normale oder kaum beschleunigte Atmung frequenter werden und sich vertiefen (Geppert⁷²)). Die immobile Residualluft steigt noch an, während die Vitalkapazität sinkt (Krehl¹¹), Bittorf und Forscbach¹⁸)).

Die Atemgröße des Emphysematikers ist nach Geppert⁷²⁾ normal oder etwas erhöht (Staehelin und Schütze), so daß die durch die schlechtere Ventilation beim einzelnen Atemzug verringerte Möglichkeit des Gasaustausches doch teilweise in der Ruhe kompensiert werden dürfte. Geppert⁷²⁾ fand sogar eine Hyperventilation, so daß die Kohlensäureausscheidung geringer (ähnlich eine Beobachtung Möllers) und der O₂-Gehalt der Expirationsluft eher größer war als beim Normalen, was Gréhant⁷³⁾ bestätigte (vgl. S. 487). Die Schwere des Emphysems und die Größe der Vitalkapazität spielen bei der Kompensationsmöglichkeit eine wichtige Rolle. So ist es erklärlich, daß ein mäßiges Emphysem ohne Bronchitis in der Ruhe keine oder geringe Atemstörungen zeigt, während Arbeit, Einschaltung von Widerständen die Atemnot, die abnormen Atembewegungen sofort auslöst. Es erfolgt nämlich bei geringen Stenosen der Luftwege, bei leichter Arbeit, geringen Schmerzreizen nicht, wie beim Normalen, eine Erhöhung der Mittellage, sondern die eingenommene Mittellage wird möglichst zu bewahren gesucht. Werden dagegen größere Arbeitsleistungen von dem Emphysematiker verlangt, so tritt durch Zunahme der Inspiration eine Erhöhung der Residualluft und nur eine langsame Rückkehr zur Norm ein (Bittorf und Forschbach). Bei noch stärkerer Anstrengung nimmt die Atemfrequenz mehr oder weniger erheblich zu, selten erfolgt eine Verlangsamung. Die Hilfsatemmuskeln werden noch kräftiger angespannt, und es entwickeln sich zunehmend die Zeichen der Ateminsuffizienz.

Der Einfluß des Emphysems auf die Zirkulation ist in dreierlei Beziehung von Wichtigkeit: 1. Wird durch die geringeren inspiratorischen und expiratorischen Bewegungen der Lunge ihre Saugwirkung auf das rechte Herz vermindert (Waldenburg, F. A. Hoffmann, O. Bruns⁷⁴⁾ u. a.); 2. fällt die energische Zwerchfellbewegung und deren Einfluß auf die Abdominalgefäße weg (Hasse⁷⁵⁾, Schmid⁷⁶⁾ Eppinger und Hofbauer⁷⁷⁾), und 3. führt die intrapulmonale Drucksteigerung, die durch Komplikationen mit Husten oder chronischer Bronchitis noch gesteigert wird, die Verlängerung, Verschmälerung und der Schwund der Gefäße zu vermehrten Widerständen im kleinen Kreislauf (de Jager, D. Gerhardt^{31c)}, Cloetta^{19a)}). Gerade dieses letzte Moment ist wohl von Bedeutung bei der Entstehung der rechtsseitigen Herzhypertrophie, wie wir sie bei chronischem Emphysem sehen (C. Hirsch⁷⁸⁾). Solange das hypertrophische Herz den vermehrten Ansprüchen gewachsen ist, müssen wir darin eine wertvolle Kompensation der durch das Emphysem gesetzten Zirkulationsstörungen in der Lunge sehen. Wenn aber Insuffizienz desselben eintritt, so werden die Atemstörungen sich erheblich steigern.

Aus allem geht jedenfalls hervor, daß die Ansicht von Bohr, es handle sich beim Emphysem um einen zweckmäßigen Vorgang, der durch Erhöhung der Mittellage eine Verbesserung der Ventilation und der Zirkulation anstrebte, nicht haltbar ist.

Daß aber eine so weitgehende Störung aller bei der Atmung in Betracht kommenden Faktoren doch noch lange Zeit bei mangelnden Komplikationen verhältnismäßig gut vertragen wird, ist nur dadurch verständlich, daß der normale Mensch über so erhebliche Reserven verfügt, daß er dem Vielfachen der normalen Ansprüche noch gewachsen ist (Loewy und Zuntz⁷⁹⁾ S. 536). Es stellt sich wohl aber auch bei so chronisch verlaufenden Krankheiten eine Anpassung des Verbrauches an die vorhandenen Hilfsmittel ein. Ob dagegen in der Verdünnung der die Kapillaren überziehenden Ober-

fläche eine wirksame Kompensation zu erblicken ist, indem sie die Diffusion der Gase erleichtert, ist wohl fraglich (vgl. S. 537).

Bei den zahlreichen sonstigen **Erkrankungen der Lunge**, die deren **respiratorische Oberfläche beschränken**, sind die Atemstörungen im wesentlichen von folgenden Momenten abhängig: von der Größe des für die Respiration ausfallenden Lungenabschnittes, von der Menge des durch den nichtventilierten Lungenabschnitt fließenden Blutes, von der Schnelligkeit der Entwicklung der Krankheit und von gewissen komplizierenden Einflüssen (Schmerzhaftigkeit, Hustenreiz, allgemeiner Konstitution, Zustand des Brustkorbes, Zustand des Herzens, Zustand des Nervensystems). Es handelt sich hauptsächlich um die mannigfaltigsten entzündlichen Infiltrationen (Pneumonien aller Art, Bronchopneumonien, Abszesse, Gangrän, tuberkulöse und ähnliche Erkrankungen), um Tumoren der Lunge und um mehr oder weniger ausgedehnte atelektatische Herde.

Die meist vorhandene Beschleunigung der Atmung ist einerseits Folge der fieberhaften Temperatursteigerung, andererseits bedingt durch die Abnahme der respiratorischen Oberfläche und die mangelhafte Arterialisierung des Blutes. Häufig wird freilich die Beschleunigung nur auffällig oder hochgradig bei körperlichen Anstrengungen oder Bewegungen, also bei erhöhten Ansprüchen. Eine Atemvertiefung fehlt in der Mehrzahl, da reflektorisch jeder tiefere Atemzug wegen Hustenreizes oder Schmerzhaftigkeit unterbrochen wird, und weil auch bei der Zweckmäßigkeit der Anpassung der Atmung an die vorhandene Störung eine stärkere Beschleunigung in diesen Fällen günstiger auf den Gasaustausch wirkt als eine Vertiefung und Verlangsamung (S. 489 und 491). Jedenfalls bleibt infolge dieser Beschleunigung trotz der oberflächlichen Atmung die Atemgröße normal oder wird erhöht (A. Pick⁸⁰, Loewy⁸¹). Die Atembewegungen zeigen bei Inspektion und pneumographischer Registrierung mancherlei individuelle Eigenheiten und Verschiedenheiten je nach Art und Lokalisation des Prozesses und je nach dem Ort, von dem die Kurve aufgenommen wird. Im allgemeinen findet man eine Verlängerung von In- und Expirium und Verschwinden der Atempause (Hofbauer), häufig begleitet von Zeichen einer aktiven Inspiration mit Nasenflügelatmung, eventuell Orthopnoe und Ungleichheit der einzelnen, flachen Atemzüge. Mitunter wird auch Cheyne-Stokesscher Atemtypus beobachtet (Hofbauer¹⁵) bei Lungengangrän).

Die häufigsten und mannigfaltigsten Änderungen der Atmung finden sich natürlich bei der Tuberkulose, da wir es hier mit den verschiedenartigsten Prozessen nach Ausdehnung, Art des Verlaufes, Komplikationen zu tun haben. Bald besteht beschleunigte, oberflächliche Atmung, bald in- oder expiratorische Dyspnoe, dann wieder finden wir, besonders bei chronisch verlaufender Tuberkulose, oft im Gegensatz zur Größe der Ausdehnung des Prozesses auffallend geringe Atemstörungen.

Eine Veränderung der Atmung ist aber wohl für alle fortgeschrittenen Fälle charakteristisch, die Verlängerung des Expiriums, die sich auch in der spirometrischen Kurve deutlich zeigt (Bittorf und Forscbach). Sie hängt mit der bei der Erkrankung sich einstellenden Veränderung der Elastizität der Lunge (Bittorf und Forscbach, Siebeck, Hofbauer u. a.) zusammen. Bei der pneumatometrischen Untersuchung fand Waldenburg⁶⁹) stets relativ stärkeres Absinken der Inspirations- als der Expirationskräfte.

Daß die Atembewegung über den verschiedenen Abschnitten des Brustkorbes in diesen Fällen sich sehr verschieden gestaltet, ist verständlich. Können doch die infiltrierten Partien sich inspiratorisch nicht entsprechend füllen, expiratorisch sich nur langsamer ihres geringen Luftgehaltes entledigen. So sehen wir denn das Nachschleppen und die geringeren Atemexkursionen über den erkrankten Partien (ohne daß pleuritische Verwachsungen bestehen müßten). Die übrigen Lungenpartien werden häufig eine verstärkte Atembewegung zeigen. Pneumographische Untersuchungen von Riegel⁴⁴⁾ und Hofbauer¹⁵⁾ bestätigen diese bei der Inspektion gewonnenen Anschauungen.

Auch das Zwerchfell kann sich an dieser Änderung der Atmung beteiligen. So finden wir einerseits Hochstand des Zwerchfelles bei infiltrativen Prozessen, andererseits geringe respiratorische Beweglichkeit desselben als Folge verminderter Ausdehnungsfähigkeit der Lunge. In anderen Fällen sehen wir einseitigen Stillstand des Zwerchfells, Williamsches Symptom, das in einzelnen Fällen wohl auf einer Lähmung des Phrenicus durch Übergreifen entzündlicher Prozesse auf den Nerven beruht, in den meisten Fällen wohl aber durch die Änderungen der Dehnbarkeit der Lunge oder durch Adhäsionen bedingt ist (De la Camp⁵²⁾ und Mohr^{82a)}, Jamin⁸³⁾, Arnspurger⁸⁴⁾, Hofbauer und Holzknecht^{15a)}, Eppinger⁸⁵⁾ u. a.).

Spirometrische Untersuchungen bei diesen Erkrankungen, besonders bei der Tuberkulose, ergeben eine Abnahme der Vitalkapazität, die natürlich nach der verschiedenen Ausdehnung der Prozesse recht verschieden sein kann, nach Wintrich⁴³⁾ z. B. zwischen 8 und 85 % bei Tuberkulose schwanken kann. Dasselbe beobachtete Waldenburg⁶⁹⁾, Bittorf und Forscbach¹⁸⁾ bei Tuberkulösen, ebenso Siebeck⁶⁷⁾, A. Pick⁸⁰⁾. Die Residualluft ist bei Tuberkulose relativ hoch (Bittorf und Forscbach, Siebeck) wohl infolge der Änderung der Dehnbarkeit der Lunge. Siebeck fand ganz ähnliche Verhältnisse übrigens bei einem Fall von Pneumonie mit Pleuritis. Bei längerem Bestehen kann aber die Vitalkapazität wieder ansteigen, vielleicht infolge kompensatorisch vermehrter Dehnbarkeit anderer Lungenabschnitte und besserer mechanischer Arbeitsleistungen der Atemmuskeln (Wintrich).

Die pneumatometrischen Werte sind bei der Pneumonie gleichfalls geringer als normal, besonders im Inspirium (Eichhorst zitiert nach Waldenburg).

Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsel ergaben bei Tuberkulösen meist keine Störungen (Hannover⁸⁶⁾, Möller⁸⁷⁾). Allerdings fand bei Lungenkranken, besonders tuberkulösen Menschen Régnard⁸⁸⁾ eine Abnahme des respiratorischen Quotienten durch vermehrte Sauerstoffaufnahme und verminderte Kohlensäureabgabe. Bei experimentell erzeugten Pneumonien fanden Gréhant und Quinquaud (zitiert nach Kraus⁸⁹⁾) und A. Loewy⁸¹⁾ (auch bei Tuberkulösen) ebenfalls ein Absinken des respiratorischen Quotienten, ohne daß erstere eine Kohlensäureüberladung des Blutes nachweisen konnten, weswegen Loewy⁸¹⁾ zur Erklärung des Befundes eine Änderung des Stoffwechsels annimmt. Bei cyanotischen Lungenkranken aber fand Köbler (zitiert nach Kraus⁸⁹⁾) eine Vermehrung der Kohlensäurespannung im Venenblute.

Durch die Atemänderungen kann also wenigstens in der Ruhe vielfach eine Kompensation der vorhandenen Störungen erreicht werden.

Bei dem großen Überschuß an respiratorischer Oberfläche ist die Möglichkeit der Kompensation an sich leicht, sie wird aber doch dadurch erschwert, daß das durch die nicht oder ungenügend ventilierten, infil-

trierten Partien fließende Blut nicht arterialisiert werden kann und so das linke Herz ein gemischtes Blut erhält. Auch aus diesem Grunde ist also die Größe der infiltrierten Partien von wesentlicher Bedeutung für die Größe der Atemstörungen und für Frage nach der Kompensationsmöglichkeit. Aber selbst wenn erhebliche Mengen des Blutes nicht arterialisiert werden, ist bei normalem Hämoglobingehalt des Blutes die Ateminsuffizienz auch hier nicht leicht zu befürchten. Kann doch nach Loewy und Zuntz⁷⁹⁾ etwa die Hälfte des Blutes unarterialisiert bleiben, ohne daß eine mangelhafte Sauerstoffversorgung der Gewebe eintritt. Bei Blutarmen freilich liegt diese Grenze schon viel höher. Hier kann schon etwa bei einem Drittel nicht arterialisierten Blutes Ateminsuffizienz eintreten. Es könnte darnach, vorausgesetzt, daß genau die Hälfte des Blutes bei Pneumonien durch jede Lungenhälfte fließt, eine Lunge völlig infiltriert sein, ehe aus diesem Grunde etwa Ateminsuffizienz eintritt. Tatsächlich sehen wir ja noch ausgedehntere Prozesse mitunter ohne akute oder chronische tödliche Erstickung verlaufen, allerdings besteht oft deutliche Insuffizienz der Atmung. Bei chronischen tuberkulösen Prozessen ist die Kompensation noch weiter möglich, da sich einerseits der Körper auf eine Vita minima einstellt, andererseits wohl ein Teil der infiltrierten Partien überhaupt für das Blut durch Verschluß usw. der Gefäße undurchgänglich wird, so daß nun wenigstens ein größerer Teil des Blutes arterialisiert werden kann (vgl. S. 488). Obgleich auch bei pneumonischen Prozessen wohl infolge mangelnder Saugkraft der infiltrierten Lungenpartien und durch die entzündliche Hyperämie und Verlangsamung des Blutstroms nur eine verminderte Blutmenge durch die erkrankten Lungenpartien fließt, ergaben doch die Untersuchungen des arteriellen Blutes von I. L. Smith⁹⁰⁾ bei experimentell erzeugten Erkrankungen bei Mäusen darin eine Erniedrigung der Sauerstoffspannung.

Außer dem wechselnden Hämoglobingehalt des Blutes ist natürlich auch das Verhalten des Herzmuskels für die Kompensation von Bedeutung. Besonders schwer werden die Atemstörungen aber dann, wenn ein starrer Thorax, schwere Kyphoskoliose, Lähmung der Atemmuskulatur oder Bewußtseinstörungen, bei denen die durch das Gefühl der subjektiven Dyspnoe ausgelöste verstärkte Atmung wegfällt, bestehen.

Klinisch zeigen Cyanose und die sehr erheblichen Steigerungen der Dyspnoe bei den geringsten Bewegungen an, daß trotz aller kompensatorischen Mittel die Atmung insuffizient ist, daß eben nur der notwendigste Sauerstoffbedarf gedeckt wird. Vielleicht sind auch gewisse pathologische Veränderungen an inneren Organen (Verfettungen, cyanotische Atrophie (Minkowski)) wenigstens zum Teil Folgen der ungenügenden Sauerstoffversorgung der Gewebe.

Die gleiche Wirkung auf die Atmung muß die Entwicklung ausgedehnter Atelektase der Lunge haben. Die Entstehung der Atelektase beruht auf dem Bestreben der Lunge, in nicht ventilierten Abschnitten auf den fötalen Zustand zurückzukehren (Lichtheim²¹⁾). Durch diese Eigenschaft der Lunge wird die in den Alveolen eingeschlossene Luft vom Blute völlig absorbiert werden, da der Partiardruck jedes einzelnen Gases immer höher bleibt als der entsprechende in den Gefäßen.

3. Erkrankungen der Pleura.

Die Größe der respiratorischen Oberfläche der Lunge wird oft beschränkt durch eine Reihe von Veränderungen in der **Pleurahöhle**: durch Ansammlung von Flüssigkeit oder von Luft.

Jede **Flüssigkeitsansammlung** im Thorax beschränkt den Raum desselben, und die Lunge retrahiert sich je nach der Größe des Exsudates, kollabiert und kann schließlich völlig atelektatisch werden. Die Ursache der Retraktion und des Lungenkollapses glaubte man mit einer Druckzunahme in der Pleurahöhle erklären zu können, da Messungen des Exsudatdruckes meist positiv befunden wurden (v. Leyden⁹¹), Quincke⁹²), Homolle⁹³), Schreiber⁹⁴) u.a.). Jedoch wies schon O. Rosenbach⁹⁵) auf gewisse Schwierigkeiten bei dieser Erklärung hin. Durch die älteren Untersuchungen von Perls⁹⁶) und besonders die neuen manometrischen Untersuchungen des Exsudatdruckes von Weitz⁹⁷) und D. Gerhardt^{31a}), die auch bei großen Exsudaten einen negativen Druck in der Pleurahöhle fanden, sind diese Schwierigkeiten noch gewachsen. Die abweichenden Werte früherer Untersucher sind wohl dadurch zu erklären, daß der hydrostatische Exsudatdruck nicht abgerechnet war. Dieser negative Druck ist aber nur solange vorhanden, als die Atemmuskeln kräftig arbeiten (D. Gerhardt^{31a})). Er wird vorwiegend durch kompensatorische Anstrengungen der Atemmuskeln der gesunden Seite erzeugt (Schreiber⁹⁴), D. Gerhardt³¹)). Mit Ermüden der Atemmuskeln oder Beschränkung der Thoraxexkursion der gesunden Seite ändern sich sofort alle statischen Momente (Schreiber⁹⁴), Gerhardt³¹)).

Für den Kollaps der Lunge kommt auch meines Erachtens nicht so sehr die Höhe des Druckes in der Pleurahöhle — bei kleineren und mittleren Flüssigkeitsansammlungen — als die Raumbeschränkung in Betracht. Da die Lunge durch ihre elastischen Kräfte stets das Bestreben zeigt, sich auf einen möglichst kleinen seiner natürlichen Retraktionskraft entsprechenden Raum zurückzuziehen — der negative Druck ist ja nur der Ausdruck für diese Tatsache —, so kommt jede Flüssigkeitsansammlung diesem Bestreben entgegen. Daß daraus nun eine Atelektase einzelner Lungenteile und nicht eine gleichmäßig verminderte Füllung der ganzen Lunge der erkrankten Seite resultiert, beruht darauf, daß alle lokalen Raumverminderungen zunächst und vorwiegend durch lokale Verminderungen der Lungenfüllungen ausgeglichen werden, während die übrige Lunge ebenfalls, aber doch viel weniger in ihrem Luftgehalt zurückgeht, wie man deutlich im Röntgenbilde aus der verminderten Helligkeit des gesamten Lungenfeldes erkennen kann. Diese rein lokale Retraktion der Lunge wird unterstützt durch Änderungen der Atmung, die sich als Folge der gewöhnlich nicht nur der Schwere nach (Rosenbach) an den tiefsten Stellen erfolgenden Ansammlung des Exsudates entwickeln. Wird durch ein Exsudat der Komplementärraum einer Seite ausgefüllt, so fällt gerade der für die inspiratorische Ansaugung der Luft wichtigste, kaudale Abschnitt weg. Die ihm zugehörigen Lungenabschnitte werden dadurch von der Ventilation ausgeschlossen. Bei größerem Exsudat kommen noch die mechanischen Störungen der Atembewegungen auf der erkrankten Seite hinzu, wodurch weiterhin die inspiratorische Erweiterung der erkrankten Lunge beschränkt wird. So kann sich trotz offener Bronchien allmählich eine Atelektase der Lunge in den betreffenden Partien entwickeln (vgl. die Versuche Lichtheims). Nur bei sehr großen Exsudaten schließlich, die eine ganze Thoraxhälfte erfüllen, tritt eine wirkliche Kompression der Lunge ein. Die Verlagerungen des Mediastinums und des Herzens nach der gesunden Seite ist bei größeren Exsudaten wohl vorwiegend durch den Exsudatdruck zu erklären. Vielleicht spielt aber auch hierbei eine gewisse Ansaugung von der gesunden Seite insofern eine Rolle, als durch verstärkte Muskeltätigkeit dieser Seite hier

ein stärkerer negativer Druck als auf der kranken Seite geschaffen wird (vgl. Perls⁹⁶⁾).

Daß tatsächlich der negative Druck auch in der kranken Seite bei kleinen und mittleren Ergüssen erhalten bleiben muß, hat O. Rosenbach⁹²⁾ schon früher gezeigt, da ja die Differenz zwischen Retraktionskraft der Lunge und Ausdehnung des Thorax dauernd erhalten bleibt.

Die Herabdrängung des Zwerchfells auf der erkrankten Seite durch den auf ihm lastenden hydrostatischen Druck trägt zur Erschwerung der Atmung bei, während der auf der gesunden Seite oft beobachtete Zwerchfelltiefstand als Kompensationsmittel zu betrachten ist.

Die bei Pleuraexsudaten auftretenden Atemstörungen hängen in ihrer Intensität von der Größe der ausgeschalteten respiratorischen Oberfläche, von der Schmerzhaftigkeit der Erkrankung und von den mechanischen Atemstörungen ab, die durch die Raumbeengung und den Exsudatdruck veranlaßt werden.

Bei sehr schmerzhaften Affektionen ist die Atmung kurz, oft stöhnend, beschleunigt und flach. Bei größeren Exsudaten nehmen dazu die Kranken die Seitenlage ein, die das Atmen der gesunden Seite am wenigsten beschränkt (vgl. dazu die Versuche von Schreiber⁹⁴⁾, über den Einfluß der Thoraxkompression bei Pleuritis exsudativa, und Ebstein¹⁴⁹⁾). Bei kleineren Exsudaten fehlt oft jede Beschleunigung der Atmung, wenn nicht eine Fieberdyspnoe besteht.

Sind die Störungen der Atmung hauptsächlich mechanisch bedingt, dann tritt vor allem die Erschwerung des Expiriums in den Atemkurven der erkrankten Seite hervor, als Ausdruck der verminderten Retraktionskraft der Lunge. Die respiratorischen Kräfte der Lunge sind, wie Waldenburg pneumatometrisch zeigte, herabgesetzt, und zwar am meisten die inspiratorische Ansaugung. Die registrierten Atembewegungen zeigen an den verschiedenen Thoraxabschnitten verschiedenen Ablauf. Die gesunde Seite inspiriert und expiriert kräftiger und früher als die kranke, oft sogar kräftiger als normalerweise als Kompensation für den Ausfall auf der kranken Seite. Die kranke Seite ist bei größeren Exsudaten lokal vorgewölbt durch Druck derselben, durch Nachlaß des Tonus der Muskulatur (O. Rosenbach⁹⁵⁾) und durch Mangel der negativen Saugwirkung der Lunge auf die Brustwand. Sie beteiligt sich dort auch nicht an der Atmung, während die übrigen Abschnitte der kranken Seite mitunter noch recht erhebliche Atembewegungen ausführen. Die auxiliären Atemmuskeln treten namentlich im Expirium in Aktion.

Die Vitalkapazität ist in allen Fällen von größeren Exudaten mehr oder weniger vermindert (Wintrich⁴³⁾, Waldenburg⁶⁹⁾), und zwar sowohl die Reserve-, wie die Komplementärluft (Bittorf und Forschbach¹⁸⁾, Siebeck⁶⁷⁾). Die Residualluft ist bei größerem Exsudat vermindert, kann aber auch etwas erhöht sein (Bittorf und Forschbach¹⁸⁾, Siebeck⁶⁷⁾). Das mittlere Atemvolumen ist relativ vergrößert, und der mittlere Füllungszustand der Lunge ist prozentual zur Totalkapazität annähernd unverändert. Bei Entleerung des Exsudates kehren alle Verhältnisse zur Norm zurück, solange durch Schwartenbildung nicht die Lunge oder der Thorax weniger bewegungsfähig geworden sind (Quincke⁹²⁾, Schreiber⁹¹⁾, Weitz⁹⁷⁾ u. a.).

Da das mittlere Atemvolumen relativ größer ist, muß bei beschleunigter Atmung die Atemgröße ansteigen. Dies haben auch die experimentellen Untersuchungen von Thoma und Weil⁹⁸⁾ und Vaughan Harley⁹⁹⁾ ergeben.

Die Atmung wird schließlich bei Pleuraexsudaten dadurch noch ungünstig beeinflusst, daß es zu Störungen der Zirkulation kommt. Zunächst tritt schon eine mangelhafte Arterialisierung des venösen Blutes im kleinen Kreislauf infolge Durchströmens nicht ventilierter Lungenabschnitte ein. Da aber durch die nicht ventilierte Lunge (siehe oben) wohl eine gegen die Norm verminderte Blutmenge fließt, so kommt dieses Moment nur bei größeren und sehr großen Exsudaten in Frage. Bedeutsamer sind die übrigen Zirkulationsstörungen, die sich als Folgen der Änderung der Atemmechanik und der statischen Verhältnisse entwickeln müssen, selbst wenn der arterielle Blutdruck normal oder sogar gesteigert gefunden wird (Rosenbach¹⁰⁰), Hensen¹⁰¹) Gerhardt). Schon bei experimentell erzeugten kleinen Exsudaten konnte D. Gerhardt³¹) nachweisen, daß entsprechend der Abnahme des negativen Pleuradruckes der Druck in den vermehrt gefüllten Hautvenen stieg. Die Saugwirkung des Thorax war also weniger wirksam. Diese Erschwerung des Abflusses nach dem rechten Herzen wird noch unterstützt durch Abknickung der großen Hohlvenen, bes. der Cava inferior durch das Zwerchfell. Mag diese Abknickung nun Folge der Verlagerung des Mediastinums durch Druck oder Zug, oder mag sie Folge einer Kompression der unteren Hohlvene durch das tiefer gedrängte Zwerchfell sein (Trousseau, Bartels¹⁰²), Rosenbach¹⁰⁰), vgl. auch Hasse⁷³), Eppinger und Hofbauer⁷⁷)). Eine Vermehrung der Widerstände in den Kapillaren des kleinen Kreislaufs, die Traube annahm, kommt dagegen, wie die Versuche von Lichtheim über die Bedeutung der Ausschaltung einzelner Teile des Lungenkreislaufes und bestätigenden Resultate von D. Gerhardt bei experimentellen Pleuraergüssen zeigen, nicht in Frage. Erst wenn die Atmung insuffizient und die Exsudate sehr groß werden, steigt der Blutdruck auch im rechten Ventrikel (Gerhardt³¹)). Das Auftreten von Pulsus paradoxus respiratorius (O. Rosenbach¹⁰⁰) u. a.) zeigt den erschwerten Abfluß, die Abknickung der Hohlvenen durch das Zwerchfell ebenfalls deutlich an.

Insuffizienz der Zirkulation ist auch die Ursache der plötzlichen Todesfälle bei Pleuraexsudaten; mögen dieselben nun Folge von Abknickungen der Gefäße (untere Hohlvene) oder von plötzlichem Nachlaß der inspiratorischen Atemkräfte sein (vgl. Trousseau, Bartels¹⁰²), Rosenbach⁹⁵). Leichtenstern¹⁰³), Gerhardt³¹)).

Trotz alledem fanden Thoma und Weil⁹⁵) beim Tier wenigstens anfangs eine Steigerung der Kohlensäureabgabe, die erst sank, wenn das Atemvolumen abnahm und sich deutliche Zeichen der insuffizienten Atmung geltend machen. Harley fand eine vermehrte Sauerstoffaufnahme — wohl als Folge der vermehrten Muskelanstrengung — und Möller⁸⁷) beim Menschen dieselbe Kohlensäureproduktion vor und nach Schwund des Exsudates. A. Loewy⁵¹) fand eine Steigerung des Stoffwechsels bei bestehendem Fieber, bei niedrigem respiratorischen Quotienten.

Ganz andere Verhältnisse liegen bei **Luftansammlung** in der Pleurahöhle vor. Dabei kommen wesentlich für Änderungen der Atmung nur die Fälle in Betracht, in denen es sich um einen totalen oder zwar abgesackten, aber doch erheblichen **Pneumothorax** handelt, während die Fälle mit kleinen, abgesackten Luftansammlungen nur geringe Störungen verursachen.

Nach der Entstehung unterscheiden wir Pneumothorax durch äußere Fistel (perforierende Verletzungen der Brustwand: Stiche, Operationswunden, durchbrechende Geschwüre, Abszesse usw.), und solche durch innere Fistel

(Durchbruch tuberkulöser oder sonstiger Kavernen, Platzen von Emphysembläschen, Durchbrüche von Geschwülsten und Infarkten, Verletzungen der Pleura bei Rippenbrüchen und Lungenschüssen oder seltener bei gesunden Lungen nach schwerem Heben, Pressen, Husten). In seltenen Fällen sehen wir auch Pneumothorax als Folge von Perforation anderer innerer Organe, z. B. Ösophagus, Magendarmtraktus, in die Pleurahöhle. Ob schließlich Luftansammlung bei intakter Pleura durch Gasbildung aus Exsudaten mit oder ohne Hilfe bakterieller Zersetzungen möglich ist, ist noch unentschieden (Laënnec, Biermer⁶⁵), Senator, vgl. auch Rosenbach⁹⁵), Levy¹⁵⁴)).

Vielleicht sind Beobachtungen, wie sie Klieneberger¹⁰⁴) kürzlich mitteilte, von kleinen Luftansammlungen bei großen Pleuraexsudaten so zu erklären, daß ein Teil der im Exsudat ziemlich reichlich vorhandenen Kohlensäure (7,5—11,5 % bei serösen — bei eitrigen noch mehr — Ewald¹⁰⁵)) durch den negativen Druck, der besonders im Inspirium sich auf der erkrankten Seite geltend macht, aus dem Exsudat frei wird.

In den meisten Fällen tritt freilich zum Pneumothorax erst sekundär eine Flüssigkeitsansammlung seröser, eitriger oder hämorrhagischer Natur hinzu.

Der Mechanismus des Lufteintrittes in die Pleurahöhle ist bei großer äußerer oder innerer Fistel leicht verständlich. Dagegen führt Rosenbach⁹⁵) mit Recht aus, daß bei enger innerer Fistel die Erklärung des Lufteintrittes in die Pleurahöhle gewisse Schwierigkeit macht, und daß es dabei wesentlich auf das Verhalten und die kompensatorische Dehnung der übrigen Lungen ankommt. So hat auch Reineboth¹⁰⁶) bei experimentellem Pneumothorax mit enger äußerer Fistel feststellen können, daß die Luft nur ganz allmählich in die Pleurahöhle eindringt und es ziemlich langer Zeit bedarf, bis die Lunge, die anfänglich noch respiratorische Bewegungen ausführt, kollabiert. Dasselbe beobachtet man beim Durchleuchten mit Röntgenstrahlen, und selbst bei weiter äußerer Fistel erfolgt der Kollaps nicht momentan, wie Reineboth¹⁰⁶) annimmt, sondern wie die spirometrischen Kurven von Bittorf und Forschbach¹⁵) zeigten, erst innerhalb zweier bis dreier Atembewegungen.

Bei den Fällen von Pneumothorax, die bei Individuen mit scheinbar gesunder Lunge entstehen, ist die Entscheidung schwierig, ob die vorhandene Lungenruptur Folge verstärkten inspiratorischen Zuges oder vermehrten expiratorischen Druckes (beim Pressen usw.) ist. Jedenfalls bietet die dem Husten, Pressen vorangehende vertiefte Einatmung für die Entstehung eines Pneumothorax günstige Gelegenheit (vgl. S. 550). Aber auch im Expirium können Perforationen entstehen, da eben der expiratorische Druck auf die verschiedenen Lungenpartien sehr ungleich verteilt ist, z. B. an den Spitzen, auf der Zwerchfell- und Mediastinalfläche der Gegendruck geringer ist, als den seitlichen Lungenpartien. Begünstigt werden diese Perforationen wohl noch durch symptomlose partielle Pleuraverwachsungen, die zu ungleichmäßiger Schiebung und Zerrung der Lunge an der Brustwand während der Respirationphasen führen.

Nach dem Verhalten der Fisteln unterscheidet man: Offenen, geschlossenen und Ventil-Pneumothorax. Diese Einteilung hat erhebliches praktisches Interesse. Beim offenen Pneumothorax tritt bei jedem Atemzug Luft in die Pleura ein, eine Heilung ist darum unmöglich. Beim geschlossenen Pneumothorax kann diese erfolgen, da nach dem Schluß der Fistel ein weiterer Lufteintritt in die Pleurahöhle unmöglich wird. Beim Ventilm pneumothorax, dessen Mechanismus Weil¹⁰⁷) und Unverricht¹⁰⁸) genauer untersuchten, tritt im Inspirium so lange Luft in die Pleurahöhle, bis

inspiratorisch Atmosphärendruck erreicht ist, während expiratorisch und in der Atempause ein positiver Druck in der Pleurahöhle herrscht, da das Ventil sich nach der Pleura zu öffnet. Eine Heilung ist hierbei nicht möglich.

Daß die Heilung des Pneumothorax beim Menschen überhaupt so selten ist, während beim experimentell erzeugten Pneumothorax (Wintrich⁴³) und vor allem Szupak¹⁰⁹) (man vergleiche auch die neueren Erfahrungen mit künstlichem Pneumothorax zu therapeutischen Zwecken, Brauer¹¹⁰)) schnelle Heilung durch Resorption der Luft durch die Pleura erfolgt, beruht zum Teil wohl darauf, daß der geschlossene Pneumothorax verhältnismäßig selten ist, weil die Umgebung der Perforationsstelle in den meisten (tuberkulösen) Fällen Veränderungen zeigt, die einem Verschuß nicht günstig sind. Die Resorption der in der Pleura angesammelten Gase erfolgt dabei verschieden schnell. Am leichtesten wird Sauerstoff, Kohlensäure und atmosphärische Luft resorbiert, während der Stickstoff etwas langsamer verschwindet. Da Szupak¹⁰⁹) zeigen konnte, daß die durch Höllenstein-Einspritzungen geschädigte Pleura ebenfalls noch sehr gut, wenn auch etwas weniger schnell als die normale, Gas absorbiert, so kann die schlechte Heilungsaussicht beim menschlichen Pneumothorax nicht allein in einer Schädigung der Pleura gesucht werden, wenn hier auch dicke Fibrinbeläge usw. die Resorption sicher ungünstig beeinflussen.

Die Erfahrungen im Experiment zeigen (worauf auch Rosenbach hingewiesen hat), daß die Luftansammlung als solche nicht Ursache für die häufige sekundäre Entwicklung der Exsudate bei Pneumothorax ist, daß vielmehr schon früher bestehende Veränderungen der Pleura und Infektionen die Hauptrolle spielen (vgl. auch Wintrich, Szupak, Unverricht). Vielfach ist auch die Frage des „Ersatzexsudates“ für die resorbierte Luft erörtert (Weil, Klieneberger u. a.).

Die Zusammensetzung der Luft im Pneumothorax ist oft untersucht (Davy, Wintrich, Léconte und Demarquay¹¹¹), Ewald¹⁰⁵), Seifert¹¹²), Hoppe-Seyler), und gewöhnlich wurde eine Abnahme des Sauerstoffgehaltes — wechselte derselbe bei verschiedenen Proben aus demselben Pneumothorax, so liegt offener Pneumothorax vor (Demarquay) — Zunahme des Stickstoffes und vor allem Vermehrung der Kohlensäure gegenüber der atmosphärischen Luft gefunden. Ewald^{105a}) glaubte sogar, daß ein Kohlensäuregehalt bis 5% stets einen offenen und über 10% stets einen geschlossenen Pneumothorax anzeigt (vgl. jedoch Wintrichs und Demarquays abweichende Befunde).

Wie die chemische Zusammensetzung der Luft ist auch der im Pneumothorax herrschende Druck oft untersucht. Hier verknüpfen sich praktische und theoretische Interessen, da ja davon wesentlich die Form und die Möglichkeit der Atemkompensation abhängig ist. Weil^{107a}) hat in eingehenden experimentellen Untersuchungen festgestellt: ein um den Nullpunkt schwankender Druck, der im Inspirium unter Null sinkt, im Expirium oft über Null steigt, beweist einen offenen Pneumothorax und die Größe der Schwankungen ist bis zu einem gewissen Grade ein Anzeichen für die Weite der Fistel des Pneumothorax (vgl. auch Büdingen¹³⁰) u. a.). Ähnliche Beobachtungen sind auch beim lebenden Menschen (z. B. Quincke^{92, 113}), Seifert¹¹²), Gerhardt und Bittorf¹¹⁴)) und an der Leiche erhoben (Powell, Weil^{107b}) u. a.). Beim geschlossenen Pneumothorax kommt es wesentlich auf die Menge der in der Pleurahöhle noch enthaltenen Luft an. Gewöhnlich wird der Druck um Null oder negativ gefunden, er ist im Inspirium niedriger als im Expirium. Beim Ventilpneumothorax herrscht zum mindesten in der Atempause und beim Expirium ein positiver Druck. Diese Versuche sind teilweise neuerdings von O. Bruns³³) mit gleichen Ergebnissen wiederholt worden.

Es ist leicht verständlich, daß aber nicht nur der intrapleurale Druck auf der erkrankten, sondern auch auf der gesunden Seite sich ändert, wodurch die Atmung wesentlich beeinflußt wird (Weil^{107a}), O. Bruns³³) u. a.). Je nach dem Druck in der erkrankten Seite und nach der Festigkeit des Mediastinums wird auch der Druck in der gesunden Pleurahöhle wechselnd geringer negativ (bei sehr angestrenzter Atmung vielleicht mitunter sogar positiv? Büdingen¹³⁰)). Bei sehr nachgiebigem Mediastinum (Hund) ist er immer gleich dem in der Pneumothoraxseite herrschenden, bei weniger nachgiebigem Mediastinum (Mensch, Kaninchen usw.) bleibt er auf der gesunden Seite stärker negativ als auf der kranken, da das Mediastinum einen Teil des Druckes aushält (Büdingen¹³⁰), O. Bruns³³), Perls³⁶)). Diese anatomischen Verhältnisse des Mediastinums sind daher auch für die Kompensation der Atmung von wesentlicher Bedeutung.

Das Verhalten der Lunge beim Schwinden eines Pneumothorax und die Art ihrer Wiederausdehnung wurde neuerdings wiederholt im Röntgenbilde beim Menschen beobachtet (H. Curschmann jun.¹¹⁵), Jochmann¹¹⁶) u. a.). Man sieht dann, daß die zuerst am Hilus ruhende kollabierte Lunge sich langsam nach allen Richtungen hin wieder ausdehnt. Ob diese Ausdehnung Folge inspiratorischer Saugwirkung oder expiratorischen Druckes ist, ist viel erörtert. Bei ruhiger Atmung macht jedenfalls die kollabierte Lunge weder in-, noch expiratorisch Bewegungen (eigene Beobachtung im Röntgenbilde bei unkompliziertem menschlichen Pneumothorax bei gesunder Lunge und experimentellen Untersuchungen am Kaninchen). Nur solange die Lunge noch nicht völlig kollabiert ist, beteiligt sie sich an den respiratorischen Bewegungen (Reineboth¹⁰⁶)), ebenso wenn sie durch Aspiration des Pneumothorax wieder teilweise lufthaltig ist (eigene Beobachtung). Dies ist auch durch die experimentellen Beobachtungen von Klein, G. Liebermeister¹¹⁷), Romanoff¹⁴⁵) verständlich, die gezeigt haben, daß eine völlig kollabierte Lunge nur unter sehr starkem negativen Druck sich wieder auszudehnen beginnt, während eine teilweise gefüllte Lunge den geringsten negativen Schwankungen mit Volumensänderungen folgt. Wenn Aufrecht¹¹⁸) und Reineboth¹⁰⁶) bei kollabierter (völlig luftleerer?) Lunge respiratorische Bewegungen sahen, so sind diese wohl nur als mitgeteilte Folgen der respiratorischen Verschiebung des Mediastinums zu deuten (vgl. dazu auch O. Bruns³³)), oder es handelte sich eben um Atembewegungen noch nicht völlig kollabierter Lungen. In solchen Fällen fand Reineboth¹⁰⁶) bei weiter äußerer Fistel expiratorische, bei enger Fistel inspiratorische Ausdehnung der Lunge und umgekehrt. Geringe Luftschwankungen werden jedenfalls in dem (wohl auch verengten) Bronchialröhrensystem der luftleeren Lunge stattfinden. Ihre Bedeutung ist aber wohl gering anzuschlagen, und sie ist von Brauer¹¹⁹) in seiner „Pendelluft“-Theorie überschätzt worden, wenn man bedenkt, daß der gesamte „tote Raum“ nur ca. 140 ccm faßt, und daß von diesem nur ein verschwindend geringer Bruchteil auf den Bronchialbaum der kollabierten Lunge kommt. Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn sich stärkere Druckschwankungen im Pneumothorax einstellen. Mögen sie durch verstärkte respiratorische Schwankungen bei vertieften Atembewegungen — besonders bei geschlossener oder sich verengender Fistel —, oder durch starken Druckanstieg im Expirium durch Husten und Pressen entstehen. Nachdem Roser¹²⁰), Weißgerber¹²¹), Bouveret¹²²), C. Gerhardt¹²³), Aufrecht¹¹⁸), Schede¹²⁴), Sehrwald¹²⁵), Weil¹⁰⁷) u. a. schon die Vorgänge bei der Wiederausdehnung

der kollabierten Lunge erörtert hatten, hat Reineboth¹⁰⁶⁾ gezeigt, daß es sich dabei vorwiegend um die Wirkung expiratorischer Drucksteigerungen handelt, wenn auch unter gewissen Bedingungen (sehr enge oder geschlossene Fisteln vorausgesetzt) kräftige inspiratorische Atemzüge diese Wiederausdehnung unterstützen können. Beim Menschen liegen die Bedingungen zur Wiederausdehnung noch ungünstiger, weil hier meist durch länger dauernden Kollaps als im Experiment völlige Atelektase besteht, und weil häufig pleuritische Schwarten usw. die Dehnbarkeit erschweren.

Bei der Betrachtung des Einflusses eines einseitigen Pneumothorax auf die Atmung ist zu berücksichtigen, daß nicht nur die ganze Lunge auf der Seite des Pneumothorax als respiratorische Oberfläche ausgeschaltet wird, sondern daß auch die Lunge der gesunden Seite unter ungünstigeren Verhältnissen atmet. Es wandert das Mediastinum nach der gesunden Seite, in den seltensten Fällen infolge positiven Druckes auf der Seite des Pneumothorax, meist infolge Ansaugung von der gesunden Seite her, die ja unter einem höheren negativen Druck steht als die kranke. Je nachgiebiger das Mediastinum ist, um so mehr wird es diesem Zuge folgen, und um so ungünstiger gestalten sich die Verhältnisse. Jede kompensatorische Verstärkung der Atmung wird durch weitere Drucksenkung auf der gesunden Seite unter allen Umständen zunächst noch ein stärkeres Nachrücken des Mediastinums nach sich ziehen. Am ungünstigsten liegen die Verhältnisse bei weiter Fistel. Ist dagegen das Mediastinum kräftig und die Fistel eng, so wird das Mediastinum im Inspirium nach der kranken Seite zurückwandern (Garrè¹²⁶⁾, Reineboth¹⁰⁶⁾, Friedrich¹²⁷⁾, Sauerbruch¹²⁸⁾, O. Bruns³³⁾, Bittorf^{25b)}, Holz knecht¹²⁹⁾, Arnsperger⁶⁴⁾ u. a.). Ganz ähnlich verhalten sich die Bewegungen des Zwerchfells. Auch dieses zeigt nur bei engerer Fistel oder geschlossenem Pneumothorax die „paradoxe Bewegung“ (Kienböck), bei offenem dagegen normale, oft sogar verstärkte Exkursionen (Bittorf^{25b)} u. a., S. 513 ff.).

Der Thorax ist auf der Seite der Erkrankung vorgewölbt, wenn nicht hochgradige Starre desselben oder Pleuraschwarten es verhindern. Die Interkostalräume sind verstrichen. Diese Änderung der Thoraxform tritt nicht nur bei positivem Druck im Pneumothorax auf, sondern auch wenn er gleich Null oder negativ ist. Sie beruht wohl auf der Wirkung der inspiratorischen Muskelkräfte, die durch den Wegfall der entgegengesetzt wirkenden elastischen Kräfte der Lunge zur freien Entfaltung gelangen können (S. 499). An den Atembewegungen beteiligt er sich nicht oder nur wenig. Das Zwerchfell steht auf der kranken Seite tiefer als normal, da der elastische Zug der Lunge wegfällt, der für die Bildung der Zwerchfellkuppel verantwortlich gemacht wird (Hofbauer).

Mit dem Mediastinum wandert natürlich auch das Herz nach der gesunden Seite und führt gleichzeitig eine Pendelbewegung aus (Unverricht¹⁰⁸⁾).

Die Atmung beim Pneumothorax ist schon in der Ruhe meist beschleunigt, bei längerem Bestehen weniger als im Anfang. Bei Bewegungen tritt stets eine stärkere Beschleunigung auf. Umgekehrt ist auch verlangsamte oder normale Atmung beobachtet worden. Oft wird die Atmung von konkommittierenden Bewegungen (Nasenflügelatmungen) begleitet. Die auxiliären Atemmuskeln sind besonders auf der gesunden Seite in Tätigkeit, wodurch eine Vertiefung der Atmung dieser Seite gewährleistet wird. Aber

gerade beim Pneumothorax sind die individuellen Unterschiede sehr erheblich. Die Untersuchungen von Breuer, Guttman¹³¹⁾, Leichtenstern¹³²⁾, die experimentellen Feststellungen von Weil^{107a)}, Weil und Thoma⁹⁸⁾ und Kreps¹³³⁾ ergaben auch beim Tier Unterschiede, die wohl zum Teil auf der Verschiedenheit des Mediastinums beruhen. Zum Teil ist aber für das Verhalten der Atmung auch die Zahl der normalen Atemzüge maßgebend, insofern bei normaler Weise schneller Atmung (z. B. Kaninchen) die Atemzahl trotz Pneumothorax sinken kann (Guttman¹³¹⁾, Breuer, Weil^{107a)}). Beim Hund wurde beim offenen Pneumothorax bei vertiefter Atmung eine Zunahme der Frequenz (Kreps¹³³⁾, Weil^{107a)}, Bittorf und Forsbach¹⁸⁾), beim Kaninchen eine Abnahme der Frequenz neben Vertiefung beobachtet (Weil^{108a)}, Breuer, Guttman¹³¹⁾). Beim geschlossenen Pneumothorax wurde bald Abnahme der Frequenz bei zunehmender Tiefe (Kreps¹³³⁾, Bittorf und Forsbach^{18a)}), bald Zunahme der Frequenz bei oberflächlicher Atmung gefunden (Leichtenstern¹³²⁾, Weil¹⁰⁷⁾, Breuer). O. Bruns³³⁾ beobachtete sowohl in der Ruhe wie bei der Arbeit bei Hunden und Kaninchen keine wesentliche Änderung, außer vielleicht geringer Beschleunigung und Vertiefung (Sauerbruch²⁷⁾). Bei sehr starker Luftfüllung tritt infolge immer stärkerer inspiratorischer Stellung des ganzen Thorax eine Verflachung der Atmung ein, und beim Ventilpneumothorax folgt auf Vertiefung Verflachung und Beschleunigung. Auch bei Erlahmung der Muskelkräfte und Insuffizienz der Atmung erfolgt stets eine wesentliche Beschleunigung und Verflachung.

Die pneumographische Kurve bei frischen Fällen zeigt Verlangsamung und Erschwerung des Expiriums. Das Inspirium zeigt zunächst keine Veränderungen. Im späteren Verlauf dagegen soll auch eine Verlängerung desselben eintreten (Komplikationen). Die Atempause fehlt (Hofbauer). Sehr genaue pneumographische Kurven hat auch Weil^{107a)} bei den verschiedenen Formen mitgeteilt und den Druckablauf in der Pleurahöhle bei der Respiration Büdingen¹³⁰⁾ registriert. Die Spirometerkurve zeigt beim Menschen Erschwerung und Verlängerung des Expiriums, beim Hunde mit offenem Pneumothorax flache Atemzüge, beim geschlossenen Pneumothorax Verlangsamung und Erschwerung des In- und Expiriums (Bittorf und Forsbach^{18a)}). Trotz der Vertiefung der Atmung ist die mit jedem Atemzug eingeatmete Luftmenge bei experimentellem, weit offenem Thorax meist ziemlich gering (Blumenthal, Bittorf und Forsbach). Beim geschlossenen oder engfisteligen ist sie dagegen normal oder sogar vergrößert (Weil^{108a)}, Bittorf und Forsbach, Sackur^{135a)} u. a.). Beim Menschen liegen die geatmeten Luftmengen meist unter der Norm. Die Residualluft ist beim Menschen bei offenem Pneumothorax normal oder erhöht, bei geschlossenem auf die Hälfte der Norm verringert (Bittorf und Forsbach^{18a)}, Pyopneumothorax!). Die Erhöhung der Residualluft kann die Folge eines bei längerem Bestehen sich in der gesunden Seite entwickelnden vikariierenden Emphysems bzw. Lungenblähung sein, das O. Bruns ebenfalls bei seinen Experimenten sich entwickeln sah. Bei offenem Pneumothorax kann allerdings auch die Bestimmung der Residualluft dadurch falsche Resultate liefern, daß Gas durch die Fistel in den Pneumothorax entweicht.

Die Mittellage sinkt beim offenstehenden Thorax, um beim geschlossenen wieder anzusteigen. Die Reserveluft und Komplementärluft sind verringert und damit also auch die Vitalkapazität abnorm klein (Wintrich⁴³⁾, Waldenburg⁶⁹⁾, Bittorf und Forsbach¹⁸⁾). Die Atem-

größe ist, solange keine Ateminsuffizienz besteht, unverändert, ja sogar erhöht (Blumenthal¹³⁴), Thoma und Weil⁹⁵), Sackur^{135a, b}), Harley¹³⁶), Sauerbruch^{128, 27}), vgl. auch S. 487).

Der Gaswechsel ist beim geschlossenen Pneumothorax nicht wesentlich gestört, solange die Atmung kräftig bleibt (Thoma und Weil⁹⁵)). Harley¹³⁶) fand bei Kompression einer Lunge den Gasaustausch in der anderen gesteigert, bei unverändertem respiratorischen Quotienten.

Die wesentliche Ursache der beim Pneumothorax auftretenden Dyspnoe ist in Veränderungen der Blutgase zu suchen. Fanden doch Sackur¹³⁵) und O. Bruns¹³⁵) den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes um etwa die Hälfte vermindert, den Kohlensäuregehalt wechselnd, aber annähernd normal. Die Sauerstoffverarmung ist um so verständlicher, als ja ein großer Teil des Blutes in der kollabierten Lunge nicht arterialisiert werden kann („Kurzschluß“-theorie, Sauerbruch). Die Annahme Sauerbruchs, daß durch die kollabierte Lunge mehr Blut fließe als durch die gefüllte, hat sich allerdings wohl als irrig herausgestellt (vgl. neuestens Cloetta^{19a})). Nach den Versuchen von O. Bruns³³) scheint sogar durch diese ziemlich erheblich weniger Blut zu strömen. Das ist ja auch nach den Kenntnissen über den Einfluß der verschiedenen Füllungszustände der Lunge auf den Blutkreislauf und auf die Widerstände für denselben, besonders nach den oft zitierten Untersuchungen von de Jager, Quincke und Pfeiffer und vor allem Gerhardt durchaus verständlich. Die Beobachtung von Brauer¹¹⁹), daß die Dyspnoe auch nach Unterbindung der zur kollabierten Lunge führenden Gefäße bestehen bleibt, genügt nicht, um diese Anschauungen zu stürzen. Vielmehr sprechen diese Versuche nur dafür, daß die ungünstigen mechanischen Bedingungen für die Atmung (Ansaugung des Mediastinums, Verringerung des negativen Druckes auf der gesunden Seite, Ausschaltung der respiratorischen Oberfläche) an sich schon ebenfalls zu einer Erschwerung der Atmung führen. Die Annahme, daß die „Pendelluft“ Ursache der Dyspnoe sei, wurde schon oben als nicht ausreichend erwähnt. Schließlich könnten Reflexwirkungen von der Pleura und der kollabierten Lunge auf die Atmung die Dyspnoe hervorrufen, doch kommt nach der Untersuchung von Sackur^{135b}) auch bei durchschnittenem Vagus Dyspnoe beim Pneumothorax vor, allerdings unter Änderung der Atmungsform, da Vertiefung und Verlangsamung der Atmung auftritt. Auch Sauerbruch^{27, 128}) und Brauer¹¹⁹) konnten von der Pleura ausgehende, die Atmung beeinflussende Reflexe beobachten.

Der arterielle Blutdruck bleibt beim experimentellen offenen Pneumothorax unverändert (v. Lieben¹³⁷), Sackur¹³⁵) u. a.). Beim geschlossenen tritt bei erheblicher Lufteinblasung in die Pleura eine Drucksteigerung auf, die beim Ventilpneumothorax noch erheblicher sein kann. Auch beim Menschen sind wiederholt normale Blutdruckwerte gefunden. Obgleich also der Blutdruck häufig nicht verändert ist, sind doch erhebliche Störungen des Kreislaufes die Folge eines einseitigen Pneumothorax. Einerseits besteht erschwerter venöser Abfluß in die Pleurahöhle (Sackur, Unverricht, Sauerbruch²⁷), Bruns, Gerhardt), wobei neben Fehlen der Saugwirkung durch die Atembewegungen, die mechanische Abklemmung der großen Venenstämme durch den Zwerchfeltiefstand und durch die Verlagerung des Mediastinums mitwirkt, andererseits Erhöhung der Widerstände für den kleinen Kreislauf durch mangelnde inspiratorische Ansaugung in die Lungengefäße und geringere expiratorische Entleerung derselben. Auch an eine Erschwerung der Diastole

durch Abnahme des negativen intrathorakalen Druckes ist zu denken. Dagegen ist wohl eine wesentliche Erschwerung der Herzarbeit durch erhöhte Widerstände in den Kapillaren (O. Bruns³³) nach den Versuchen von Lichtheim²¹), Gerhardt^{31a}) Cloetta^{19a}) kaum anzunehmen. Bei länger bestehendem geschlossenem Pneumothorax entwickelt sich eine kompensatorische rechtsseitige Herzhypertrophie (C. Hirsch⁷⁸), die eine Beschleunigung der Zirkulation in der Lunge wohl herbeiführen dürfte. Versagt aber diese Kompensation, so steigt natürlich die Dyspnoe.

Die beim Menschen auftretenden Erscheinungen des Pneumothorax erleiden noch dadurch mancherlei spezifische Veränderungen, daß hier oft Komplikationen mit anderen, meist tuberkulösen Lungenveränderungen, auch der nicht kollabierten Lunge bestehen. Auch das in vielen Fällen sich sekundär entwickelnde Exsudat kann mancherlei Änderungen hervorrufen. Darum sind auch in den meisten Fällen die funktionellen Störungen stärker, als den experimentellen Erfahrungen entspricht. In den selteneren unkomplizierten Fällen kann umgekehrt die Störung so gering sein, daß die Kranken ungestört arbeiten und nur bei größeren Anstrengungen subjektive Beschwerden empfinden.

Doppelseitiger, offener Pneumothorax führt in kurzer Zeit unter dem typischen Bilde der Erstickung zum Tode, da bei dem erfolgenden totalen doppelseitigen Lungenkollaps (wenigstens bei weiter Fistel nach den spirometrischen Beobachtungen von Bittorf und Forschbach) jede Sauerstoffaufnahme in das Blut unmöglich gemacht wird. Dagegen konnte doppelseitiger geschlossener Pneumothorax vom Hunde vertragen werden. Es zeigte sich sogar, daß durch außerordentlich kräftige langsame und tiefe Atembewegungen die Lungen zu respiratorischen Volumenschwankungen gebracht wurden, und daß die geatmete Luftmenge sogar vergrößert war (Bittorf und Forschbach¹⁸). Beim Menschen führt doppelseitiger Pneumothorax stets in kurzer Zeit zum Tode.

Bei anderen **Erkrankungen der Pleura** kommen im wesentlichen zwei Faktoren, die die Atmung beeinflussen, in Frage. Handelt es sich um schmerzhafte Affektionen, so wird die Atmung oberflächlicher und darum beschleunigt. Die Residualluft wurde vermehrt gefunden, die Reserveluft vermindert, während die Totalkapazität und Mittellage der Lunge unverändert war (Siebeck⁶⁷). Die Erhöhung der Residualluft hängt wohl mit einer Hemmung des Expiriums durch die Schmerzhaftigkeit zusammen. Die Vitalkapazität ist vermindert (Wintrich⁴³, Siebeck⁶⁷). Der Inspirationszug sinkt stärker noch als der Expirationsdruck (Waldenburg⁶⁹).

Bei ausgedehnten Verwachsungen der Pleurablätter entwickeln sich Atemstörungen, da durch die festen Verwachsungen die inspiratorischen Thorax- und Zwerchfellbewegungen gehemmt sind und gleichzeitig eine Verlangsamung der Blutströmung in den Lungen eintritt, die allerdings durch Hypertrophie des rechten Herzens kompensiert werden kann (C. Hirsch⁷⁸). Diejenigen Störungen der Zirkulation bleiben aber unbeeinflusst, die auf dem erschwerten Abfluß in den Thorax und verminderter Ansaugung nach dem rechten Ventrikel beruhen. Die Residualluft ist erhöht (Bittorf und Forschbach¹⁸), die Vitalkapazität vermindert (Wintrich⁴³, Waldenburg⁶⁹). Der Inspirationszug sinkt ebenso wie der Expirationsdruck, letzterer mitunter besonders stark (Waldenburg⁶⁹). Die Atmung ist beschleunigt und angestrengt.

Bei Tumoren der Pleura schließlich können Atemstörung durch Entwicklung sekundärer Exsudate, durch Druck auf die in den Thorax führenden Venen oder Nerven, durch Behinderung der Thoraxwandbewegungen und schließlich durch lokale Verringerung des Lungenvolumens eintreten. Immer handelt es sich dabei im wesentlichen um eine Erschwerung der Expiration (Hofbauer) und Abnahme der Vitalkapazität.

4. Erkrankungen des Mediastinums.

Von den Erkrankungen des **Mediastinums**, vor allem den Tumoren, — ihnen gleich zu setzen sind Aneurysmen der Aorta — wird die Atmung mannigfaltig beeinflusst. Wir haben sie schon oben als häufige Ursache der Stenose der zuführenden Luftwege erwähnt. Bei großer Ausdehnung können sie ähnlich Pleuraexsudaten zu lokaler Kompression und Atelektase größerer oder kleinerer Lungenabschnitte und dadurch zur Verminderung der respiratorischen Oberfläche führen. Durch Kompression der Lungenarterien können sie zu Verminderung der Blutzufuhr zu den Lungen und durch Kompression der Lungenvenen zur Erschwerung des Abflusses aus denselben und dadurch zu schweren Atemstörungen führen (vgl. unten). Durch Druck auf Nerven (Phrenikus, Vagus) können sie ebenfalls die mannigfaltigsten Änderungen der Atmung beeinflussen (siehe unten). Das Expirium wird erschwert, was sich vor allem an der Stelle des Sitzes der Geschwulst in stethographischen Kurven bemerkbar macht.

Bei chronisch entzündlichen Prozessen im Mediastinum, vor allem der chronischen schwierigen Mediastinoperikarditis können durch Erschwerung der Zwerchfeltätigkeit (Wenckebach¹³⁸) und Störungen des Blutkreislaufes ebenfalls Atemstörungen sich entwickeln, die am meisten denen gleichen, wie sie bei ausgedehnten Adhäsionen der Pleurablätter beobachtet werden (vgl. S. 511).

Von den seltneren Erkrankungen des Mediastinums sei nur das Emphysem des Mediastinums erwähnt, das gewöhnlich in kurzer Zeit unter dem Bilde der Erstickung tödlich verläuft, da einerseits die respiratorischen Volumenschwankungen der Lungen durch die hochgradige Aufblähung des Mittelfells erheblich beschränkt werden, andererseits der Abfluß des venösen Blutes in das Thoraxinnere sehr erschwert oder unmöglich gemacht werden kann (vgl. Sauerbruch¹²⁸)).

5. Erkrankungen des Brustkorbes.

Schon bei Betrachtung des Emphysems (S. 579) war auf die Wichtigkeit des Baues und der statischen Verhältnisse des **Brustkorbes** für die Atmung hingewiesen worden. Dort handelte es sich um das Vorkommen primärer oder sekundärer abnormer Verknöcherung oder Degeneration der Rippenknorpel, die geeignet waren, die Atmung wesentlich zu beeinflussen (Freund^{49c, d})).

Zwei andere Thoraxanomalien haben von jeher wegen ihrer Bedeutung für die Atmung eingehendere Beachtung gefunden: Die Kyphoskoliose und die paralytisch-phthisischen Thoraxformen.

Die Bedeutung hochgradiger **Kyphoskoliose** für die Atmung beruht einmal in der erheblichen Raumverminderung in der Brusthöhle, die große Teile der Lunge nicht oder nur in geringem Umfang zur respiratorischen Ventilation gelangen läßt, die sogar zu völligen Atelektasen größerer Ab-

schnitte führen kann. Dann in den ungünstigen mechanischen Veränderungen, die einerseits eine stärkere inspiratorische Hebung der Rippen unmöglich machen, andererseits die Atemmuskeln in ihren Ansätzen so verschieben, daß ihre Wirkung entweder ganz ausgeschaltet oder wenigstens beträchtlich abgeschwächt wird. Die Form der Atemstörungen besteht vorwiegend in Beschleunigung in der Ruhe, vor allem bei der Arbeit. Trotz Anstrengung der auxiliären Atemmuskeln ist die Atmung nur oberflächlich, häufig von Nasenflügelatmen begleitet. Das Expirium ist oft verlängert, das Inspirium wenigstens im späteren Verlauf verkürzt. Die Vitalkapazität ist vermindert (Wintrich).

Da gleichzeitig die Zirkulation leidet (verminderte Ansaugung von Blut in den Brustkorb usw.), so werden die Atemstörungen noch verstärkt. Besonders wenn sich — wie so häufig — Katarrhe oder andere Komplikationen entwickeln, treten Insuffizienzerscheinungen der Atmung viel deutlicher und schwerer auf als bei normalem Thorax (Bachmann¹³⁹). Durch rechtsseitige Herzhypertrophie wird eine Kompensation der Störungen der Zirkulation angestrebt.

Der **paralytisch-phthisische Thorax** hat in neuerer Zeit nach seiner genaueren anatomischen Feststellung auch eine genauere Untersuchung seiner funktionellen Bedeutung erfahren. Nachdem Freund^{129, d)} auf die abnorme Kürze und frühzeitige Verknöcherung des obersten Rippenknorpels hingewiesen hatte, haben vor allem die Arbeiten von Hart¹⁴¹), Hart und Harraß^{142, 143}) uns gezeigt, daß durch die angeborene, oder erworbene einseitige oder doppelseitige Verkürzung der ersten Rippe und ihres Knorpels eine Stenose des oberen Aperturringes und eine ausgesprochene Schräglage desselben erzeugt wird. Dazu treten häufig noch Strukturveränderungen des Knorpels: knöcherne Umscheidung, Verkalkung des Knorpels selbst. Aus diesen Veränderungen müssen erhebliche Erschwerungen der Atembewegungen und verminderte Ventilation in der auch direkt mechanisch komprimierten Lungenspitze resultieren. Die mechanischen Störungen hatten schon Birch-Hirschfeld¹⁴⁴) in der Veränderung des hinteren oberen Spitzenbronchus und Schmorl durch Feststellung der sog. Druckfurchen an der Oberfläche der Lungenspitze gesehen. Es bilden sich „tote Rohrstrecken“ (Birch-Hirschfeld), in denen die Luft stagniert, es entwickeln sich Atelektasen, und so wird dieser Lungenabschnitt zur Ansiedlung von Krankheitskeimen, z. B. von Tuberkelbazillen, disponiert (Bacmeister¹⁵⁶)). Kommt noch eine Verknöcherung des Louisschen Winkels (Rothschild¹⁴⁵)) hinzu, so wird der Thorax in seinen oberen Abschnitten noch starrer und in noch stärkere expiratorische Stellung gebracht. Die Atmung wird also noch stärker beschränkt. In einer Gelenkbildung, die sich mitunter zwischen erster Rippe und Sternum und zwischen Manubrium und Corpus Sterni entwickelt, haben wir dann einen kompensatorischen Vorgang zu sehen (vgl. dagegen Sumita¹⁵³)).

Die Kenntnis dieser Veränderungen ebenso wie die vermehrte Beachtung der Knorpeldegeneration beim Emphysem, die wohl für die Mehrzahl der Fälle sekundär sich entwickelt (vgl. S. 579), hat dazu geführt, operativ durch Entfernung dieser Teile zu einer mechanischen Erleichterung der Atmung vorzugehen. Es werden dadurch tatsächlich Vitalkapazität und Residualluft in günstigem Sinne beeinflusst (Kraus, Hildebrand zitiert nach Strauch¹⁴⁸), Päßler-Seidel¹⁴⁶), Mohr-Stieda¹⁴⁷) (149, 150), van den Velden⁶⁰)), ohne daß allerdings bisher Resultate erzielt worden sind, die besser wären, als

sie bei interner Therapie gesehen wurden (Bittorf und Forschbach¹⁸⁾, Brauer^{119a)}).

In allen Fällen, wo die Thoraxbeweglichkeit leidet, wird die Atmung stärker abdominal, soweit nicht etwa eine sekundäre Veränderung des Zwerchfells (Atrophie oder Tiefstand) auch diese Kompensation einschränkt.

Dieselbe Veränderung der Atmung sehen wir auch dann, wenn die Beweglichkeit des Thorax aus anderen Gründen beschränkt wird. Das hat z. B. die Beobachtung von De la Camp^{82a)} in einem Fall ausgedehnter Myositis ossificans gezeigt. Auch die Ankylosierung der Rippengelenke führt natürlich zu erheblicher Beschränkung der Thorax- und Verstärkung der Zwerchfellatmung. Dasselbe sah ich z. B. in Fällen hochgradiger Spondylitis ossificans, denn auch die abnorme Steifheit der Wirbelsäule besonders in Verbindung mit einer Kyphose kann die thorakale Atembewegung stark beschränken. Dagegen ist die abdominale Atmung in diesen Fällen nicht gehindert und meist stark ausgesprochen. Neuerdings hat auch Plesch^{151a, b)} die Bedeutung der Wirbelsäulenversteifung für die Atmung wiederholt betont und gezeigt, daß dabei Atemvolumina und Lungenvolumina sinken, und daß auch der O₂-Verbrauch allmählich abnehmen kann.

Umgekehrt macht Loeschke¹⁵²⁾ neuerdings Starre der kyphotischen Brustwirbelsäule für die Entstehung des Emphysems verantwortlich.

Schmerzhafte Affektionen der **Brustwand**, mögen dabei die Knochen oder Gelenke, die Muskeln oder die Haut der Sitz der Schmerzen sein, werden ebenfalls die Atmung ungünstig beeinflussen können. Die Schmerzen führen zur Unterdrückung jeder tiefen Atmung und damit zu einer Beschleunigung und Verflachung derselben. Handelt es sich um einseitige Affektionen, so wird sich die Atemstörung nur auf der Seite der Erkrankung geltend machen, während auf der gesunden Seite oft eine verstärkte Atmung sichtbar ist. Daß vorübergehende schmerzhafte Reize, auch Temperaturreize, die Mittellage der Lunge erhöhen, d. h. die Brust in eine mehr inspiratorische Stellung setzen, ist eine alte Erfahrungstatsache, die auch spirometrisch neuerdings festgestellt werden konnte (Hasselbalch⁵⁵⁾, Forschbach und Bittorf⁵⁾). Es können sich in solchen Fällen Zustände bedrohlichster Dyspnoe und hochgradigster Cyanose entwickeln, die selbst für das Leben gefährdend werden können, wenn sich damit Schwächezustände des Herzens verbinden.

Die Vitalkapazität ist dabei stets herabgesetzt (Wintrich).

Literatur zu II.

- 1) Krehl, Path. Physiol. 6. Aufl. 1910.
- 2) Stoerk, Nothnagels Handbuch. XIII, 1.
- 3) Cervello, Klin. Zentralbl. 1890. S. 885.
- 3a) Rotholz, Med. Klinik. 1911. Nr. 27.
- 4) Köhler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877. VII.
- 5) Forschbach u. Bittorf, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 25.
- 6) G. Liebermeister, Deutsche med. Wochenschr. 1908.
- 7) Siebeck, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. XCVII.
- 8a) O. Bruns, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909. VII.
- 8b) — Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 6.
- 9) Fischer, Münchner med. Wochenschr. 1902. Nr. 17.
- 10) Pretin u. Leibkind, Münchner med. Wochenschr. 1904. Nr. 13.
- 11) Lommel, Verhdl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1910.

- 12) **O. Bruns**, Med. Klinik. 1910. Nr. 39.
- 12a) **Becker**, Inaug.-Diss. Marburg 1911 und Beitr. z. Klinik f. Tuberk. **XIX**.
- 13) **Sudsuki**, Virchows Arch. **CXLVII**.
- 14) **Schall**, Beiträge z. Klinik d. Tuberkulose. 1909. **XIV**.
- 15a) **Hofbauer u. Holzknecht**, Mitt. aus d. Lab. f. radiol. Diag. u. Therapie. 1907. Nr. 11.
- 15b) — Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 12.
- 15c) — Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1909. **IV**.
- 16) **Morawitz u. Siebeck**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. **XCVII**.
- 17) **Leichtenstern**, Zeitschr. f. Biolog. **VII**.
- 18a) **Bittorf u. Foschbach**, Zeitschr. f. klin. Med. 1910. **LXX**.
- 18b) — — Verhdl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1910.
- 19) **A. Schmidt**, Therapie d. Gegenwart. 1911. Heft 1.
- 19a) **Cloetta**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. **LXVI**.
- 20) **Posselt**, Med. Klinik. 1911. Nr. 11.
- 21) **Lichtheim**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1879. **X**.
- 22) **F. A. Hoffmann**, Nothnagels Handb. 1896. **XIII** 3. 1; 1900. **XIV** 2, 3.
- 23) **v. Criegern**, Über akute Bronchiektasie. Veit & Co., Leipzig 1903.
- 24) **Fr. v. Müller**, Deutsche Klinik am Eing. d. 20. Jahrh. 1907. **IV**.
- 25a) **Bittorf**, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg. 1908. Nr. 17.
- 25b) — Münchner med. Wochenschr. 1910.
- 26) **Holzknecht**, Wiener klin. Rundschau. 1899.
- 27) **Sauerbruch**, Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **XIII**.
- 28) **Quincke u. Pfeiffer**, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1871.
- 29) **De Jager**, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **XX** u. **XXII**.
- 30) **Heger u. Spehl**, Arch. de Biologie. 1881. **II**.
- 31a) **D. Gerhardt**, Zeitschr. f. klin. Med. 1904. **LV**.
- 31b) — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. Festschr. f. Schmiedeberg.
- 31c) — Verhdl. d. naturf. Ges. Basel. 1910. **XXI**.
- 32) **Tendeloo**, Verhdl. d. Ges. d. Naturf. u. Ärzte. (Dresden) 1907.
- 32a) — Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1910. **VI**.
- 33) **O. Bruns**, Beitr. z. Klinik d. Tuberk. 1909. **XII**.
- 34) **Tigerstedt**, Physiol. d. Kreislaufs. 1893.
- 35) **Riegel**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1872. **X**.
- 35a) — Die Atembewegungen. Würzburg 1873.
- 36) **v. Strümpell**, Med. Klinik. 1908. Nr. 1.
- 36a) — Lehrbuch d. inn. Med. 17. Aufl.
- 37) **A. Fraenkel**, Deutsche Klinik am Eing. d. 20. Jahrh. 1907. **IV**.
- 38) **Eppinger u. Heß**, Zeitschr. f. klin. Med. 1909. **LXVIII**.
- 39) **Einthoven**, Pflügers Arch. 1892. **LI**.
- 40) **Beer**, Du Bois-Reymonds Arch. 1892.
- 41) **H. Curschmann**, Kongr. f. inn. Med. 1885.
- 42) **Levy-Dorn**, Berliner klin. Wochenschr. 1896. Nr. 47.
- 43) **Wintrich**, Virchows Handb. d. spez. Path. 1854. **V**, 1.
- 44) **Riegel**, Kongr. f. inn. Med. 1885.
- 45) **Romanoff**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. **LXIV**.
- 46a) **Bittorf**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. **LXXXI**.
- 46b) — Fortschr. auf d. Gebiete d. Röntgenstrahlen. **VII**.
- 47) **Bruck**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. **XCI**.
- 48) **Bohr**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. **LXXXVIII**.
- 48a) — Zentralblatt f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels. N. F. 1908. **III**.
- 49a) **Freund**, Würzburger Verhdl. 1859. **IX**.
- 49b) — Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **III**.
- 49c) — Beitr. z. Histol. d. Rippenknorpel. Berlin 1858.
- 49d) — Der Zusammenh. gew. Lungenkr. mit Rippenknorpelanom. Erlangen 1859.
- 49e) — Münchner med. Wochenschr. 1907.
- 49f) — Verhdlgn. d. Chir. Kongr. 1910.
- 50) **Päßler**, Deutsche Klinik am Eing. d. 20. Jahrh. 1909. **XII**.
- 51) **A. Fraenkel**, Lungenkrankheiten. Berlin 1904.
- 52) **Zinn**, Deutsche Klinik am Eing. d. 20. Jahrh. 1907. **IV**.

- 53) **Niemeyer-Seitz**, Lehrbuch. 11. Aufl. 1884.
- 54) **Hertz**, Ziemßens Handb. 1874. V.
- 55) **Hirtz**, Thèse de Paris. 1878.
- 56) **O. Minkowski**, Therapie der Gegenwart. 1912. Heft 1, 2.
- 57) **Wellmann**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911. CIII.
- 58) **Hasselbalch**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. XCIII.
- 59) **Hofbauer**, Deutsche med. Wochenschr. 1908.
- 60) **van den Velden**, Der starr dilatierte Thorax. Stuttgart 1910.
- 60a) — Verhdl. d. Chirurg. Kongr. 1910.
- 61) **Orth**, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 1.
- 62) **Eppinger**, Prager Vierteljahrsschr. 1876. CXXXII.
- 62a) — Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse. 1896 u. 1904.
- 63) **Birch-Hirschfeld**, Lehrb. d. path. Anat. 4. Aufl. Leipzig 1895.
- 64) **Orsós**, Zieglers Beitr. 1907. XLI.
- 65) **Rubow**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. XCII.
- 66) **Durig**, Zentralbl. f. Physiol. 1903.
- 67) **Siebeck**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. C.
- 68) **Biermer**, Virchows Handb. 1865. V, 1.
- 69) **Waldenburg**, Die pneumat. Behandl. der Respir. u. Zirkulationskrankh. Berlin 1875.
- 69a) — Berliner klin. Wochenschr. 1871. Nr. 46.
- 70) **Aron**, Virchows Arch. CXXXVII.
- 71) **Pick**, Prager med. Wochenschr. 1883. Nr. 17.
- 72) **Geppert**, Charité-Annalen. IX.
- 73) **Gréhant**, Gazette des hôpitaux. 1880.
- 74) **O. Bruns**, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 42.
- 75) **Hasse**, Arch. f. Anat. u. Phys. 1906. (Anat. Abt.)
- 76) **J. Schmid**, Habilit. Schrift. Breslau 1907; Pflügers Arch. 1908. CXXVI.
- 77) **Eppinger u. Hofbauer**, Zeitschr. f. klin. Med. 1911. LXXII.
- 78) **C. Hirsch**, Deutsches Arch. f. klin. Med. LXIV, LXVIII.
- 79) **Loewy u. Zuntz**, Michaelis Handb. d. Sauerstofftherapie. Berlin 1906.
- 80) **A. Pick**, Zeitschr. f. klin. Med. 1889. XVI.
- 81) **Loewy**, Virchows Arch. 1891. CXXVI.
- 82) **De la Camp**, Zeitschr. f. klin. Med. 1903. XLIX.
- 82a) — u. **Mohr**, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. I.
- 83) **Jamin**, Festschr. f. Rosenthal. 1906.
- 84) **Arnsperger**, Die Röntgenuntersuchg. d. Brustorg. Leipzig 1909.
- 85) **Eppinger**, Nothnagels Handb. I. Suppl. 1911.
- 86) **Hannover**, zitiert nach Kraus⁸⁹⁾.
- 87) **Möller**, Zeitschr. f. Biologie. XIV.
- 88) **Régnard**, zitiert nach Kraus⁸⁹⁾.
- 89) **Kraus**, Zeitschr. f. klin. Med. XXII.
- 89a) — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXVI.
- 90) **Smith**, zitiert nach Loewy. Handb. d. Bioch. IV, 1.
- 91) **v. Leyden**, Charité-Annalen. 1878. III.
- 92) **Quincke**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1878. XXI.
- 93) **Homolle**, Revue mens. 1879.
- 94) **Schreiber**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1883. XXXIII.
- 95) **O. Rosenbach**, Nothnagels Handb. 1894. XIV, 1.
- 96) **Perls**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1859. VI.
- 97) **Weitz**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. XCII.
- 98) **Thoma u. Weil**, Virchows Arch. 1879. LXXV.
- 99) **Vaughan Harley**, Journ. of physiol. XXV.
- 100) **Rosenbach**, Virchows Arch. 1886. CV.
- 101) **Hensen**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900. LXVII.
- 102) **Bartels**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1868. IV.
- 103) **Leichtenstern**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1879. XXV.
- 104) **Klieneberger**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. XCVII.
- 105) **Ewald**, Arch. f. Anat. u. Phys. 1873 u. 1876.
- 105a) — Charité-Annalen. 1875. I.

- 106) **Reineboth**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1897. **LVIII**.
- 107a—c) **Weil**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1880. 81 u. 82. **XXV, XXIX, XXXI**.
- 108) **Unverricht**, Verhdl. der Ges. f. vaterl. Kultur. Breslau 1879.
- 108a) — Zeitschr. f. klin. Med. 1880. **I**.
- 108b) — Deutsche Klinik am Eing. d. 20. Jahrh. 1907. **IV**.
- 109) **Szupak**, I.-D. Dorpat 1893.
- 110) **Brauer u. Spengler**, Beitr. z. Klinik d. Tuberk. 1909. **XIV**.
- 111) **Leconte u. Demarquay**, Arch. génér. 5. Ser. **XIV**. und Gazette méd. 1863. 1865.
- 112) **Seifert**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1893. **XXXIII**.
- 113) **Quincke**, Berliner klin. Wochenschr. 1872.
- 114) **Bittorf**, Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 44.
- 115) **H. Curschmann**, Physik. u. mediz. Monatshefte. 1904. **I**.
- 116) **G. Jochmann**, Zeitschr. f. Elektrotherapie. 1905. **VIII**.
- 117) **G. Liebermeister**, Zentralbl. f. path. Anat. 1908. **XVIII**.
- 118) **Aufrecht**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1894. **LII**.
- 119) **Brauer**, Rektor-Programm. Marburg 1909.
- 119a) — Verhdl. d. Ges. d. Naturf. u. Ärzte. 1908.
- 120) **Roser**, Berliner klin. Wochenschr. 1878. Nr. 40.
- 121) **Weißgerber**, Berliner klin. Wochenschr. 1879. Nr. 8.
- 122) **Bouveret**, Traité de l'empyème. 1888.
- 123) **C. Gerhardt**, Deutsche Chir. 1892. **XLIII**.
- 124) **Schede**, Pentzold-Stinzing, Handb. d. ges. Ther. 1895. **III**.
- 125) **Sehrwald**, Deutsche med. Wochenschr. 1889.
- 126) **Garré**, Grundr. d. Lungenchir. Jena 1903.
- 127) **Friedrich**, Arch. f. klin. Chir. **LXXXVII**.
- 128) **Sauerbruch**, Bruns Beitr. z. klin. Chir. 1908. **LX**.
- 129) **Holzkecht**, Röntgendiagn. d. Brusteingew. Hamburg 1901.
- 130) **Büdingen**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897. **XXXIX**.
- 131) **Guttmann**, Virchows Arch. **XXXIII**.
- 132) **Leichtenstern**, Zeitschr. f. Biol. 1871. **VII**.
- 133) **Kreps**, Ges. Abhandlg. aus d. med. Klinik. Dorpat 1893. (I.-D. 1891.)
- 134) **Blumenthal**, Ebenda.
- 135a) **Sackur**, Virchows Arch. **CL**.
- 135b) — Zeitschr. f. klin. Med. 1896. **XXIX**.
- 136) **Harley**, Journ. of physiolog. (zitiert nach Loewy).
- 137) **v. Lieben**, Inaug.-Dissert. Dorpat 1893.
- 138) **Wenckebach**, Volkmanns Samml. klin. Vortr. In. Med. 140—141.
- 139) **Bachmann**, Bibliotheca medica. 1899. Inn. Med. Héft 4.
- 140) **E. Ebstein**, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 1912. **VIII**.
- 141) **Hart**, Die mech. Dispos. z. tbrk. Phthise. Enke 1909 u. Münchn. med. Wochenschr. 1909.
- 142) **Hart u. Harraß**, Der Thorax phthisic. Enke 1908.
- 143) **Harraß**, Deutsche med. Wochenschr. 1908.
- 144) **Birch-Hirschfeld**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899. **LXIV**.
- 145) **Rothschild**, Sternalwinkel. Frankfurt 1903.
- 146) **Päßler-Seidel**, Münchner med. Wochenschr. 1907. Nr. 38 u. Beitr. z. klin. Chir. **LVIII**.
- 147) **Mohr u. Stieda**, Münchner med. Wochenschr. 1907. Nr. 48.
- 148) **Strauch**, Therapie d. Gegenwart. 1909.
- 149) **Mohr**, Verhdl. d. Chir. Kongr. 1910.
- 150) **v. Hansemann**, ebenda.
- 151a) **Plesch**, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 30.
- 151b) — Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1911. **VII**.
- 152) **Loeschke**, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 20.
- 153) **Sumita**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1912. **CXIII**.
- 154) **Levy**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895. **XXXV**.
- 155) **O. Bruns**, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 41.
- 156) **Bacmeister**, Verhdlg. d. Kongr. f. inn. Med. 1911.
- 157) **Schlecht**, Arch. f. exp. Path. 1912. **LXVII**.
- 158) **Riegel u. Edinger**, Zeitschr. f. klin. Med. **V**.
- 159) **Staehein u. Schütze**, Zeitschr. f. klin. Med. 1912. **LXXV**.

III. Die Erkrankung der Unterleibsorgane.

Schon physiologischerweise haben die Eingeweide einen erheblichen Einfluß auf die Atmung, da durch ihren Druck und Zug wohl die verschieden ausgiebige Bewegung des Zwerchfells im Stehen, Liegen, Rücken- oder Seitenlage, im Sitzen bedingt wird (Hofbauer und Holzknecht¹⁾ und S. 503). Dieser Veränderung der Zwerchfelltätigkeit geht eine Veränderung des mittleren Füllungszustandes der Lunge parallel (Bohr²⁾, Hasselbalch³), der im Stehen höher ist als im Liegen, und eine Änderung der Vitalkapazität, die im Stehen am größten, im Liegen am geringsten ist (Wintrich⁴⁾, Waldenburg⁵) u. a.). Von dieser Veränderung der Atmung bei den verschiedenen Körperlagen macht auch der dyspnoisch Kranke unwillkürlich Gebrauch durch Einnahme bestimmter Zwangslagen: Orthopnoe, Zwangsseitenlage und so weiter mehr (E. Ebstein²⁴) vgl. 504). Auch die physiologischen Volumenschwankungen des Abdomens, z. B. durch Mahlzeiten usw., prägen sich in Schwankungen der Atmungszahl, Atmungsform und Vitalkapazität aus (Waldenburg⁵).

Erkrankungen der Unterleibsorgane können nun in verschiedener Weise die Atmung beeinflussen.

Schmerzhafte Erkrankungen der Bauchhöhle und ihres Überzuges oder ihres Inhaltes gestalten die Atmung oberflächlicher, womit gleichzeitig eine Beschleunigung einhergeht. Es wird dadurch jede erhebliche Änderung des intraabdominalen Druckes vermieden, der zu stärkerer Schmerzhaftigkeit führen könnte. Aus demselben Grunde werden auch die Zwerchfellbewegungen möglichst eingeschränkt, und die Atmung wird kostal (S. 511). Dieses Verhalten sehen wir bei den verschiedensten Formen lokaler und allgemeiner Bauchfellentzündung, bei Koliken aller Art, Einklemmungen des Darmes, Achsendrehungen, Perforation von Geschwüren in die Bauchhöhle, subphrenischen Abszessen usw. mehr. Das Verhalten der Mittellage ist in diesen Fällen noch nicht untersucht, die Vitalkapazität ist herabgesetzt, je nach der Lokalisation kann außerdem bald mehr das Inspirium (Affektion dicht unterhalb des Zwerchfells), bald mehr das Expirium gehemmt werden (Ausschaltung der Tätigkeit der Bauchmuskeln wegen Schmerzhaftigkeit) (Waldenburg⁵). Dementsprechend fand Eichhorst⁶) den pneumatometrischen Wert in denselben Fällen besonders im Expirium sehr gering.

Wichtiger ist der Einfluß abnormer Füllungszustände des Abdomens auf die Atmung. Vor allem werden vermehrte Füllungszustände, mögen sie durch Flüssigkeitsansammlungen oder durch Luftauftreibung, durch Geschwülste, hochgradige Fettablagerung, selbst durch den physiologischen Vorgang der Schwangerschaft (wenigstens in den letzten Monaten derselben) hervorgerufen sein, die Atmung beeinflussen. Alle diese Prozesse führen zu einer mehr oder weniger ausgesprochenen Verflachung und einer meist geringen Beschleunigung der Atmung. Die Verflachung der Atmung ist zunächst schon durch das Höherentreten des Zwerchfells bedingt. Außerdem kann durch die Zunahme des intraabdominalen Druckes auch die inspiratorische Bewegung des Zwerchfells gehemmt werden. Diese Erschwerungen der Zwerchfellaktion wird noch dadurch unterstützt, daß bei starker Bauchfüllung die untere Thoraxapertur erweitert wird und höher hinaufreicht, wodurch die inspiratorische Wirkung des Zwerchfells geändert wird. Die Kontraktion des

Zwerchfells führt jetzt weniger zu seiner Abflachung als zu einer Zugwirkung auf die Rippen, die dadurch inspiratorisch eingezogen werden können (D. Gerhardt⁷⁾ vgl. S. 512f.). Da bei einer solchen Stellung des Thorax das Zwerchfell von der Brustwand abrückt, die Sinus phrenico-costales schwinden, so muß gleichzeitig eine Vergrößerung des unventilierbaren Thoraxraumes eintreten, die sich in einer Erhöhung der Residualluft zeigt (Bittorf und Forscbach⁸⁾). Schließlich werden bei hochgradigen Fällen von Aszites und Meteorismus die Bauchmuskeln in ihrer Wirksamkeit als Hilfsmuskeln der Atmung beschränkt (vgl. S. 508). Auch in diesen Fällen hängt die Störung der Atmung nicht nur von der Schwere der Erkrankung, sondern auch von der Plötzlichkeit des Eintritts, von der Beschaffenheit der Lungen, des Thorax und der Zirkulation ab. Es besteht in diesen Fällen also vorwiegend eine Beschleunigung und Verflachung der Atmung, das mittlere Atemvolumen ist gewöhnlich verringert, jedoch kommt auch Erhöhung desselben vor. Die Expiration ist deutlich erschwert, was sich auch an den pneumatometrischen (Eichhorst⁶⁾, Waldenburg⁹⁾), pneumothetographischen, an den spirometrischen Kurven kenntlich macht (Hofbauer⁹⁾, Bittorf und Forscbach⁸⁾ u. a.). Diese Erscheinung ist nach dem oben Gesagten verständlich, besonders da die expiratorische Wirkung der Bauchpresse für eine aktive Expiration weniger wirksam sein kann. Die Residualluft ist aus den oben erwähnten Gründen erhöht. Die Vitalkapazität ist oft erheblich erniedrigt, hauptsächlich durch eine Abnahme der Reserveluft (Wintrich⁴⁾, Waldenburg⁹⁾, Bittorf und Forscbach⁸⁾). Entleerung des Abdomens führt zur Zunahme der Vitalkapazität durch Steigerung von Reserve- und Komplementärluft und geringer Abnahme der Residualluft (Bittorf und Forscbach⁸⁾). Bei kardial bedingtem Aszites fand Rubow¹⁰⁾ den Einfluß der Punktion nur auf die Reserveluft beschränkt, während die Komplementär- und Residualluft keine Änderung zeigten. Dieses andersartige Verhalten in der Beobachtung Rubows ist wohl durch gleichzeitig bestehende kardiale Atemstörung erklärlich.

Künstliche Stenose der Luftwege, Anstrengungen führen bei solchen Kranken zu keiner oder nur zu einer geringen Erhöhung der Mittellage. Die Kompensation wird vielmehr vorwiegend durch Beschleunigung der Atmung zu erreichen gesucht.

Selbst die Schwangerschaft kann in den letzten Monaten die Atmung in ähnlichem Sinne beeinflussen, es wird Erschwerung des Exspiriums und Abnahme der Vitalkapazität, vor allem der Reserveluft beobachtet (Eichhorst⁶⁾, Waldenburg⁹⁾, Wintrich⁴⁾, Fabius, Küchenmeister, [zit. bei Waldenburg⁹⁾], Bittorf und Forscbach⁸⁾). Die Atmung wird meist stärker thorakal. Zu weiteren Störungen der Atmung können die durch die abnorme Bauchfüllung herbeigeführten Zirkulationsstörungen führen (C. Hirsch und Stadler¹¹⁾).

Einen expiratorischen Tiefstand des Zwerchfells sehen wir vor allem bei der Enteroptose (Wenckebach¹²⁾ S. 512). Er ist Folge der Abnahme des intraabdominalen Druckes, findet sich darum auch bei allen erworbenen Formen von Hängebauch. Dieser Tiefstand bedeutet für die Zwerchfelltätigkeit eine Verminderung der inspiratorischen Bewegung. Gleichzeitig bilden sich abnorme statische Momente bei der Kontraktion desselben, so daß es zu inspiratorischen Einziehungen der unteren Thoraxapertur kommen kann (Gerhardt). Wenckebach¹²⁾ und de la Camp¹³⁾ haben diese Erscheinungen freilich ver-

mißt. Dagegen sah Wenckebach neben rein kostaler Atmung sog. „paradoxe Zwerchfellbewegung“ auftreten. Diese Beobachtung bedarf allerdings noch der Bestätigung und der genaueren Analyse, da hier verschiedene andere Momente eine Rolle spielen können (vgl. S. 502 u. Bittorf¹⁴). Die ungenügende Zwerchfellaktion verhindert weiter eine kräftige inspiratorische Ansaugung des Blutes in den Thorax und führt zu mangelhafterer Auspressung desselben aus dem Pfortadergebiet (Hasse¹⁵, J. Schmid¹⁶, Eppinger²⁵). Dieses Moment wird noch unterstützt durch die geringe Gegenwirkung der schlaffen Bauchmuskulatur, die mangelnde Bauchpresse, die Senkung und abnorme Lagerung der Leber. So findet man denn auch bei kardialer Dekompensation in solchen Fällen einen Aszites sehr oft als das erste Stauungssymptom (eig. Beobachtung.). Diese Zirkulationsstörung muß natürlich wieder zu einer Störung der Atmung führen, und es kann sich leicht ein Circulus vitiosus entwickeln, insofern die ungünstigen Atmungsbedingungen eine Verschlechterung der Zirkulation und die Verschlechterung des Kreislaufes eine weitere Verschlechterung der Atmung veranlassen.

Einseitiger Zwerchfellhochstand durch Milz- oder Lebertumoren, subphrenische Abszesse usw. kann an sich ebenfalls schon Änderungen der Atmung veranlassen. Noch erheblicher werden die Atemstörungen, wenn durch eine Eventratio oder Hernia diaphragmatica die eine, bes. linke Brusthälfte durch Hochdrängen des Zwerchfelles, durch eindringende Eingeweide mehr oder weniger ausgefüllt und das Herz und das Mediastinum nach der anderen Seite verlagert werden. Wir sehen dann häufig beschleunigte und angestrenzte Atmung, Nachschleppen der erkrankten Seite usw.

Eine Reihe Atemstörungen werden ferner reflektorisch oder durch Resorption toxischer Produkte bei Erkrankungen der Abdominalorgane ausgelöst. Es gehören hierher das Asthma dyspepticum, verminosum, uterinum oder sexuelle und das Asthma uraemicum.

Bei den reflektorischen Formen kann es sich entweder um echte bronchialasthmatische Anfälle handeln, die nur ihre Auslösung von Reizungen dieser Organe erfahren. So treten z. B. bei Frauen echte asthmatische Anfälle oft zum ersten Male in der Schwangerschaft auf, oder wenn sie schon vorher bestanden haben, werden sie zu dieser Zeit häufiger. Die Entbindung, selbst die Menstruation kann die auslösende Ursache für das Auftreten asthmatischer Anfälle abgeben (Bergkart, Peyer, Katz, Hofbauer⁹, A. Fraenkel¹⁷, F. A. Hoffmann¹⁸) u. a.). Dann aber gibt es auch Anfälle, die durch eine reflektorische Beeinflussung der Atmungsorgane oder des Atemzentrums von Abdominalorganen ausgelöst werden, ohne daß ein Bronchialasthma vorliegt. Wie freilich dieser Reflexweg ist, darüber ist eine sichere Entscheidung nicht möglich. Denkbar wäre es, daß ein reflektorisch ausgelöster Bronchialmuskelkrampf vorliegt (Einthoven¹⁹) und Beer²⁰, O. Bruns²¹, Zülzer²²). Ebenso könnte aber auch auf dem Wege über den Vagus oder Sympathicus das Atemzentrum gereizt werden (vgl. F. A. Hoffmann¹⁸, O. Bruns²¹) u. a.). Nach Hofbauer⁹) entwickelt sich bei diesen anfallsweise auftretenden Zuständen von Kurzatmigkeit, expiratorischer Dyspnoe und Beschleunigung eine erhöhte mittlere Füllung des Brustkorbes, die sogar bei öfterer Wiederholung zu einer dauernden Blähung der Lunge führen soll. Zülzer²²) beobachtete derartige Zustände. Die Beseitigung (in einem Falle) durch Atropininjektion macht es wahrscheinlich, daß es sich um Vaguserregung handeln dürfte. Es gehören auch hierher wohl die Zustände, die von Noorden²³) als „Vagus-

neurosen" beschrieben hat (s. unten). Nach Hofbauer soll der vermehrte Füllungszustand allein auf die vertiefte Atmung zurückzuführen sein; jedoch dürfte diese Erklärung auf gewisse Schwierigkeiten stoßen (vgl. O. Bruns²¹⁾, Siebeck, Forschbach und Bittorf⁹⁾). Ähnliche Zustände können durch (enterogene) Autointoxikationen, aber auch durch Aufblähung des Magens, des Colons und sekundäre Hochdrängung des Zwerchfells hervorgerufen werden.

Literatur zu III.

- 1) Hofbauer u. Holz knecht. Holz knechtsche Mitteil. Nr. 9. Jena 1907.
- 2) Bohr, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. LXXXVIII.
- 3) Hasselbalch, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. XCIII.
- 4) Wintrich, Virchows Handb. 1854. V, 1.
- 5) Waldenburg, Die pneumat. Behandl. d. Resp. u. Zirk. Berlin 1875.
- 6) Eichhorst, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1873. XI.
- 7) D. Gerhardt, Zeitschr. f. klin. Med. 1895. XXX.
- 8) Bittorf u. Forschbach, Zeitschr. f. klin. Med. 1910. LXX; Verhdl. d. Kongr. f. inn. Med. 1910; Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 25.
- 9) Hofbauer, Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. 1909. IV.
- 10) Rubow, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. XCII.
- 11) C. Hirsch u. Stadler, Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909. XV.
- 12) Wenckeback, Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1907. Inn. Med. 140-41.
- 13) De la Camp, Zeitschr. f. klin. Med. 1903. XLIX.
- 14) Bittorf, Münchner med. Wochenschr. 1910.
- 15) Hasse, Arch. f. Anat. 1906.
- 16) J. Schmid, Habilit. Schrift. Breslau 1907. Pflügers Arch. CXXVI.
- 17) Fraenkel, Deutsche Klinik am Eing. d. 20. Jahrh. 1907. IV.
- 18) F. A. Hoffmann, ebenda.
- 19) Einthoven, Pflügers Arch. 1892. LI.
- 20) Beer, Arch. f. Anat. u. Phys. 1892.
- 21) O. Bruns, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909. VII.
- 22) Zülzer, Zentralbl. f. die ges. Phys. u. Path. d. Stoffw. 1908.
- 23) v. Noorden, Charité-Annalen. XVIII.
- 24) E. Ebstein, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 1912. VIII.
- 25) Eppinger, Nothnagels Handb. 1. Suppl. 1911.

IV. Veränderungen der Zirkulationsorgane und des Blutes.

1. Störungen der Zirkulation.

Die Störungen der Atmung bei Zirkulationsstörungen sind chemischen und mechanischen Ursprungs.

Da die Aufnahme des Sauerstoffes und die Abgabe der Kohlensäure in den Alveolen von der Strömungsgeschwindigkeit und der Menge des Blutes in den Lungen und die Abgabe des Sauerstoffes an die Gewebe von der arteriellen Strömungsgeschwindigkeit und der Menge des zugeführten Sauerstoffes abhängt, so müssen Änderungen (Verlangsamung) derselben Störungen des inneren und äußeren Gasaustausches und damit Änderung des chemischen Atemreizes hervorrufen. Durch die Blutstauung in der Lunge entwickeln sich aber auch Veränderungen (Bronchitis, vermehrte Blutfüllung, Änderung der Lungenelastizität, Lungenstarre, Veränderung des Alveolar-

epithels usw.), die mechanisch die Atmung beeinflussen (vgl. Kraus¹⁾, Krehl²⁾, v. Schrötter²⁹⁾, v. Jürgensen¹⁷⁾, Romberg³⁸⁾).

Durch die **Verlangsamung der Blutströmung** kommt es zu verminderter Aufnahme und Zufuhr von Sauerstoff und zu Stauung der Kohlensäure, wodurch das Atemzentrum erregt wird. So fand Lépine beim zyanotischen Herzkranken den Kohlensäuregehalt des venösen Blutes auf 64 ‰ , Kraus¹⁾ auf 30—56 ‰ — gegen 30 ‰ normal — erhöht. Muskelarbeit führt bei diesen Kranken nicht zu einer Senkung des Kohlensäuregehaltes unter den Ruhewert, wie beim Normalen, der 26 ‰ beträgt, sondern sie bleibt erhöht bis auf Werte von 38 ‰ . Da auch der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes in diesen Fällen niedriger als in der Norm ist (Kraus), so bestehen also alle Bedingungen für eine Steigerung der Atemreize, es besteht Ateminsuffizienz mit Steigerung des respiratorischen Quotienten (Kraus u. a. S. 476f.).

Bei der großen Verschiedenheit der Zirkulationsstörungen ist es verständlich, daß die Erscheinungen recht wechselnd sein können. Bei geringen Störungen sehen wir denn auch in der Ruhe oder bei leichter Arbeit keine Änderung der Atmung eintreten. Erst größere Anforderungen zeigen durch abnorme Zunahme der Atemfrequenz, daß eine latente Insuffizienz der Atmung bestanden hat. Das beobachten wir bei vielen kompensierten Herzfehlern, besonders Mitralfehlern, bei beginnender Herzmuskelschwäche aus den verschiedensten Ursachen.

In anderen Fällen ist die Atmung schon bei leichteren Anstrengungen gestört, Arbeitsdyspnoe der Herzkranken. Schließlich treten bei schwerer Insuffizienz der Zirkulation schon in der Ruhe Atembeschleunigung auf, die dauernde kardiale Dyspnoe. Die Brustwandbewegungen sind häufig vertieft oder auch verflacht. Die auxiliären Atemmuskeln sind in- und expiratorisch in Tätigkeit. Häufig besteht Orthopnoe, Nasenflügelatmen (vgl. E. Ebstein⁶⁰⁾). Die Atemgröße ist normal, oder bei Arbeit erhöht (Kraus¹⁾); dadurch wird bei der Arbeit Herzkranker eine Überkompensation geschaffen, die sich in einer Erhöhung des Sauerstoffgehaltes der Expirationsluft zeigt.

Die pneumographische Kurve zeigt je nach dem Stadium der Dekompensation im wesentlichen zwei Formen (Hofbauer²⁾). Stets besteht eine Erschwerung des Expiriums, die auch in den pneumatometrischen Bestimmungen (Waldenburg⁷⁾) und spirometrischen Atemkurven deutlich erkennbar ist (Bittorf und Forscbach³⁾). Am Ende des Expiriums macht sich in demselben noch deutlich das Eingreifen der expiratorischen auxiliären Atemmuskeln bemerkbar. Das Inspirium ist gewöhnlich kurz bei Mitwirkung der inspiratorischen Hilfsmuskeln. Im späteren Stadium wird die Atmung unter dem Einfluß der mechanischen Atemstörungen flacher, während das Anfangsbild der ungestörte Ausdruck der chemischen Ateminsuffizienz sein soll (Hofbauer^{2, 2a)}, vgl. auch S. 463). Untersuchungen der Lungenvolumina haben ergeben, daß die Residualluft normal oder sogar etwas erhöht ist (Rubow⁴⁾, Bittorf und Forscbach³⁾, Siebeck⁵⁾). Die Vitalkapazität wurde immer gering gefunden, und vor allem die Reserveluft ist stark vermindert (Wintrich⁶⁾, Waldenburg⁷⁾, Rubow⁴⁾, Bittorf und Forscbach³⁾, Siebeck⁵⁾ u. a.). Die Mittellage ist in ihrem prozentualen Verhältnisse zur Vitalkapazität erhöht. Bei Betrachtung ihrer absoluten Werte aber zeigt sich, daß diese innerhalb der Norm liegen. Es atmet der Herzkranke mit „mäßig erhöhtem Respirationsvolumen an der oberen Grenze der Residualluft“ (Bittorf und Forscbach). Rubow⁴⁾ glaubte aus seinen Befunden

schließen zu dürfen, daß bei einem Teil der Herzkranken die Dyspnoe nur Folge der vermehrten Muskelanstrengung sei, die er aufwende, um durch eine Erhöhung der Mittellage Besserung der Ventilation durch Vergrößerung der respiratorischen Oberfläche und Erleichterung der Blutzufuhr zu den Lungen zu erzielen (Bohr⁶¹⁾). Bittorf und Forschbach glaubten dagegen, daß diese Verhältnisse beim Herzkranken am besten im Sinne einer Lungenstarre (von Basch) erklärlich seien. Siebeck⁵⁾ hat neuerdings die tatsächlichen Befunde zwar bestätigt, der Deutung aber widersprochen. Er glaubt vielmehr, daß entsprechend der Anschauung Traubes in der Stauungslunge eine Abnahme der Kapazität eintrete, weil die gestauten Kapillaren sich in die Alveolen vorwölbten. Neuerdings scheint auch Siebeck⁶²⁾ für das Bestehen einer Lungenstarre einzutreten.

Unzweifelhaft geht aus den von Bittorf, Forschbach, Rubow und Siebeck beigebrachten Tatsachen hervor, daß die Lunge bei Herzinsuffizienz schwerer dehnbar und trotz kräftiger Atemanstrengung die Vitalkapazität geringer ist. Diese Befunde zusammen mit den experimentellen Untersuchungen von v. Basch⁵⁾, Großmann^{9a)}, von Stejskal¹⁰⁾ u. a. und neuerdings von Gerhardt¹¹⁾ und Romanoff¹²⁾ zeigen unzweifelhaft, daß eine Lungenstarre infolge akuter oder kurzdauernder Lungenstauung eintreten kann (vgl. dazu auch F. Kraus^{1a)}). Daneben scheint aber auch eine gewisse starre Dilatation im Sinne v. Baschs vorzukommen, denn die Werte der Residualluft lagen innerhalb des Normalen, und sie wurden bei demselben Patienten zur Zeit der Kompensation sogar etwas geringer als zur Zeit der Dekompensation (Bittorf und Forschbach³⁾ oder nur wenig größer (Siebeck⁵⁾). Nach der Annahme Traubes hätte man aber eine erhebliche Verminderung der Residualluft erwarten sollen. Experimentell fanden von Stejskal und Gerhardt eine Zunahme der Lungenfüllung durch stärkere Gefäßfüllung. Freilich zeigte Gerhardt, daß diese Volumenzunahme nur erfolgt, wenn kein Gegendruck besteht. Ist dieser aber auch noch so gering, so erfolgte eher eine Abnahme des Lungenvolumens. Es ist aber zu bedenken, daß beim Herzkranken die Lungenelastizität durch die Lungenstarre abnimmt (Wintrich⁶⁾, Perls¹⁴⁾, Großmann⁹⁾), die expiratorische Saugwirkung der Lunge also geringer wird und die Brustwand leichter dem Bestreben folgt, entsprechend dem Tonus der inspiratorisch wirkenden Muskeln in eine Inspirationsstellung zu geraten. Aus dieser Änderung der Dehnbarkeit erklärt sich auch zum Teil der geringere Nutzeffekt der Atemarbeit bei Herzkranken auf die Ventilation resp. die Blutgase (Großmann⁹⁾, Zerner¹³⁾). Freilich ist von Fr. Kraus dieser Deutung der auch von ihm bestätigten Tatsache widersprochen worden. Er glaubt dafür die Beeinträchtigung der Aufnahme des Sauerstoffs in der Lunge verantwortlich machen zu müssen. Bei länger dauernder Stauung kommt es aber jedenfalls infolge der Stauungsinduration der Lunge zur Abnahme der Dehnbarkeit der Lungen, die im Gegensatz zur Lungenstarre mit Eintritt der Kompensation nicht wieder schwindet. Durch oft sich wiederholende Stauungskatarrhe kann sich ferner, ähnlich wie bei anderen chronischen Katarrhen, ein Volumen pulmonum auctum und dauernde Lungenblähung entwickeln, die zu weiterer Störung der Atmung führen kann.

Die höchsten Grade der Dyspnoe entwickeln sich in den Fällen von **Lungenödem**. Hier wird die Atmung keuchend und angestrengt, beschleunigt und vertieft. Die Dehnbarkeit der Lunge scheint dabei nicht sehr

erheblich verschlechtert zu werden (Perls¹⁴), Großmann^{9a})). Infolge der vermehrten expiratorischen Widerstände kann sich eine akute Blähung der Lungen entwickeln.

Die Erschwerung des Gasaustausches in der Lunge durch die Zunahme der Schichtdicke, die bei der Diffusion zu überwinden sind, spielt hier sicher eine erhebliche Rolle, während sie bei der Stauung (vgl. dazu Kraus) wohl kaum wesentlich in Betracht kommt (Gerhardt¹⁵) und S. 537).

Entwickeln sich Stauungstranssudate oder vergrößert sich das Herz, namentlich durch Auftreten perikardialer Ergüsse, so tritt damit eine Beschränkung der Kapazität der Brusthöhle und eine mehr oder weniger erhebliche Ausschaltung respiratorischer Oberfläche hinzu, die ihrerseits zu weiteren Störungen der Atmung Veranlassung gibt (vgl. 582f.).

Daß der Zustand des Brustkorbes, der Atemmuskulatur, der Bauchfüllung und des Atemzentrums eine wichtige Rolle für die Form der kardialen Atemstörungen spielen kann, ist aus dem oben Behandelten verständlich. Erschwert man z. B. die Atmung eines Herzkranken durch Einschalten einer Stenose, so tritt Beschleunigung und Verflachung bei unveränderter oder sogar verminderter Mittellage auf. Dadurch unterscheidet sich der Herzkranke wesentlich von dem Verhalten des Normalen (Bittorf und Forschbach³)). Leichte Arbeit erhöht oft für längere Zeit bei Herzkranken die Residualluft auf Kosten der Vitalkapazität (Rubow⁴), Bittorf und Forschbach³) Abnahme der Elastizität?). Gleichzeitig wird die Atmung noch stärker beschleunigt. Deutlich geht aus allem das Bestreben des Herzkranken hervor, die Muskelarbeit möglichst zu vermeiden, die Atemarbeit möglichst einzuschränken und günstig zu gestalten.

Die Kompensation der Atemstörung bei Herzkranken wird wohl in verschiedener Weise angestrebt. Zunächst ist denkbar, daß die Stromverlangsamung in der Lunge die durch die Schichtdicke erschwerte Gasaufnahme- und Abgabe bis zum gewissen Grade kompensiert. Umgekehrt kann das Gewebe des Körpers durch die Stromverlangsamung das Oxyhämoglobin besser ausnutzen. Hierauf deutet vielleicht schon die Zyanose (S. 478) und vor allem die Befunde von Kraus hin, der bei Herzkranken verminderten Sauerstoffgehalt des venösen Blutes fand. Erleichtert wird ferner die Dissoziation des Oxyhämoglobins durch die erhöhte Kohlensäurespannung des Blutes nach Untersuchungen von Bohr, Hasselbalch und Krogh¹⁶) (S. 539f.). Als weiteres Kompensationsmittel ist wohl die Zunahme des Hämoglobins und die Zahl der roten Blutkörperchen bei Herzkranken zu deuten (Naunyn, Malassez, Nägeli, Fromherz u. a., vgl. auch Paltauf⁶³) S. 181). Dagegen scheint die von v. Koranyi¹⁸) beschriebene physikalische Veränderung (vermehrte Viskosität) des Blutes auf die Zirkulation eher einen ungünstigen Einfluß auszuüben.

Allerdings gibt d'Errice⁶⁴) an, daß durch Erhöhung des osmotischen Druckes im Blut die Atmung vertieft werde, während sie beim Sinken desselben oberflächlicher werde.

Alle Erscheinungen können aber verschwinden, wenn die Zirkulation wieder normal wird, sei es durch Erstarren der Herzkraft oder Hypertrophie des Herzens, besonders des rechten Herzens (Gerhardt¹⁵)).

Man kann nach alledem wohl sagen: die Tachypnoe des Herzkranken ist vorwiegend Folge des chemischen Atemreizes (abgesehen von Komplikationen durch Transsudate usw.); die verstärkte Inanspruch-

nahme der Muskeln, die Änderung der Vitalkapazität, ist Folge mechanischer Atembehinderung. Vielleicht spielt auch unter diesen mechanischen Momenten ein durch den Kohlensäurereiz herbeigeführter Bronchialmuskelkrampf eine Rolle (Januschke und Pollak⁶⁵).

Entzündliche Prozesse am Endo- oder Perikard können ebenfalls, ohne daß nachweisbare Stauungserscheinungen zu bestehen brauchen, zu Beschleunigung oder Irregularität der Atmung führen (Jürgensen¹⁷). Möglicherweise handelt es sich dabei um sensible, vom Herzen ausgehende Reflexe. Weitere Störungen, Atmung, können durch Infarkte, Stauungsbronchitis usw. hervorgerufen werden.

Bei **Verminderung des Blutzuflusses** zu den Lungen infolge Verengerung der Pulmonalarterienbahn, wie sie bei Stenosen der Pulmonalis oder Kompression derselben durch Tumoren, Aneurysmen, vielleicht auch bei arteriosklerotischen Veränderungen der Pulmonalarterie (Romberg¹⁹, Posselt u. a.) auftritt, sind die Atemstörungen in der Ruhe meist gering. Bei leichter Arbeit dagegen können oft dyspnoische Zustände, vor allem Beschleunigung der Atmung auftreten. Auch paroxysmale Atemnot wurde beobachtet (Immermann⁵⁹). Natürlich sind je nach der Schwere der Zirkulations- und Herzveränderungen die Atemveränderungen bald schwerer, bald leichter. Da bei Pulmonalstenosen sich häufig Tuberkulose der Lunge entwickelt (vgl. Lit. Vierordt²¹), so kann auch dadurch die Atmung beeinflusst werden. Nach den Untersuchungen von Maar²⁹ führt einseitige Verengerung der Pulmonalarterie zu einer Verminderung des Gaswechsels auf dieser Seite und zu einer Vermehrung auf der anderen Seite, da diese jetzt von vermehrten Blutmengen durchflossen wird. Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe fand er übrigens nicht ganz gleichmäßig beeinflusst. Dementsprechend führt Unterbindung eines Pulmonalarterienastes zur völligen Atelektase des zugehörigen Lungenabschnittes (O. Bruns⁶⁶).

Bei einer Reihe angeborener Herzfehler kommt es zu einer fehlerhaften Mischung des Blutes, so daß aus dem linken Herzen nur zum Teil arterialisierendes Blut in den Körper gelangt. Auch hierbei sind gewöhnlich die Atemstörungen gering, solange die Herzkraft und die Menge des arterialisierenden Blutes genügen. Wenn aber ein sehr erheblicher Teil des Blutes, etwa die Hälfte, nicht arterialisiert wird, müssen Atemstörungen auftreten, die überhaupt nicht mehr reparabel sind, es werden dann Erstickungsanfälle (Cheyne-Stokes) beobachtet (Loewy und Zuntz²², Vierordt²¹). Eine kompensatorische Beschleunigung des Blutumlaufes kann in den leichteren Fällen eine genügende Sauerstoffversorgung der Gewebe herbeiführen.

Neben diesen mehr oder weniger chronischen Störungen der Atmung bei Herzkranken werden auch akut und periodisch oder anfallsweise auftretende Atemänderungen beobachtet. Die häufigste Ursache akuter Atemstörungen sind die **Lungenembolien**. Die Größe der Atemstörung richtet sich dabei unter sonst gleichen Bedingungen nach der Größe des Embolus. Kleinere Embolien führen zu plötzlicher Beschleunigung der Atmung meist unter gleichzeitigem Auftreten von Hustenreiz. Die Atmung ist dabei verflacht, besonders wenn die Erkrankung mit Schmerzen einhergeht. Sind die Infarkte größer, so sehen wir als Zeichen des Ausfalles größerer Lungenteile an den respiratorischen Volumenschwankungen eine ungleichmäßige Beteiligung der beiden Brusthälften an der Atmung. Die erkrankte Seite schleppt nach. Der Ausfall der respiratorischen Oberfläche spielt bei diesen Fällen wegen seiner Kleinheit meist

keine nennenswerte Rolle. Schwerere Atemstörungen können sich aber sekundär einstellen, wenn zu dem infizierten Infarkte pneumonische Infiltration der Umgebung, Exsudat oder Pneumothorax hinzukommt.

Gerät dagegen ein so großer Thrombus in den Lungenkreislauf, daß ein ganzer Pulmonalarterienast verlegt wird, oder reitet der Thrombus auf beiden Pulmonalarterienästen und verlegt beide mehr oder weniger, so erfolgt gewöhnlich nach einem oder einigen vertieften Atemzügen der Tod unter dem Bild einer akuten oder subakuten Erstickung (S. 474 ff.). Erfolgt der Tod erst nach einiger Zeit, während deren vertiefte Atmung bestand, so findet man mitunter eine akute Lungenblähung nach Lungenödem.

Nach den experimentellen Erfahrungen von Lichtheim, Gerhardt, Cloetta u.a., die gezeigt haben, daß das Abbinden eines ganzen Pulmonalarterienastes (wobei noch gleichzeitig ein Pneumothorax gesetzt wurde) weder eine Erhöhung des Druckes im rechten Herzen, noch ein Absinken des Carotisdruckes eintritt, müßte man erwarten, daß auch in diesen Fällen eine Kompensation möglich wäre. Der plötzliche Tod beim Menschen, selbst bei mittelgroßen Embolien, ist wohl nur dadurch erklärlich, daß es sich in den meisten Fällen um Kranke handelt, die schon vorher schwerste Störungen der Atmung und der Zirkulation boten. Die Erfahrungen der Chirurgen mit postoperativen, selbst erheblichen Embolien bei Nichtherzkranken läßt diese Annahme berechtigt erscheinen, da hier wiederholt Fälle beobachtet wurden, wo sehr große Embolien längere Zeit relativ gut vertragen wurden, so daß sogar eine Operation (Entfernung des Embolus nach Trendelenburg) möglich war (z. B. Krüger²³).

Treten akute Herzstörungen: akute Herzdilatation, Klappenruptur, akute Aortitis, Perforation von Aortenaneurysma in die Pulmonalarterien und ähnliches auf, so sehen wir sie meist mit akuten Atemstörungen einhergehen: Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, oft verbunden mit dem Gefühle subjektiver Dyspnoe. Mitunter soll dabei das Inspirium besonders erschwert sein (Rendu).

Periodischen Atemstörungen begegnen wir im tachykardischen Anfall, in Fällen von Herzüberleitungsstörung und beim Asthma cardiale.

Tuczek²⁴), Kredel²⁵), A. Hoffmann²⁷) u. a. haben Anfälle von paroxysmaler Tachykardie mit anfallsweise auftretender akuter Lungenblähung beobachtet. Diese wird als ein Symptom einer Vagusreizung, die der Herzaffektion koordiniert ist, aufgefaßt. Vielleicht entsteht sie aber auch infolge zentral aufgelöster Verengerung der Bronchien (Tuczek, Kredel, während Honigmann²⁶) zur Erklärung eine Phrenikusreizung annimmt). Diese Fälle sind aber Ausnahmen, denn meist wird die Atmung von der Tachykardie gar nicht beeinflußt, oder es tritt nur eine mehr oder weniger erhebliche Beschleunigung auf (A. Hoffmann^{27a})).

Beim **Adams-Stokesschen** Symptomenkomplex kann sich die Respiration ganz verschieden verhalten. Die Atemstörungen treten gewöhnlich mit den bradykardischen Anfällen zusammen auf. Bald sind es Atempausen von mehr oder weniger bedrohlicher Länge, bald echtes Cheyne-Stokessches Atmen, bald einfache Atembeschleunigung und Unregelmäßigkeit der Frequenz und Tiefe (His³¹)). Mitunter gehen diese Atemstörungen der Pulsänderung voraus oder folgen ihr erst.

Zülzer^{30, 30a}) beobachtete schließlich Anfälle von Bradykardie mit Atemnot und Lungenblähung, die er als Folge einer Vagusneurose deutete.

Das **kardiale Asthma** (Rostan³²)) tritt hauptsächlich bei Erkrankungen des linken Herzens (Zehetmeyer³³)) auf, die sich im Gefolge

von chronischer Myokarditis, Nephritis, Arteriosklerose, Koronarsklerose, Aneurysma entwickeln. Von einzelnen Autoren werden auch die dyspeptischen und urämischen asthmatischen Anfälle hierher gerechnet (F. A. Hoffmann³⁴). Ob es schließlich zu kardialasthmatischen Zuständen infolge einer spezifischen Neurose des Herzens kommen kann, ist zweifelhaft (A. Fränkel³⁵, F. A. Hoffmann³⁴). Für das Asthma cardiale ist im Gegensatz zu den anderen akuten und chronischen Atemstörungen bei Herzkranken charakteristisch, daß es plötzlich, unabhängig von Anstrengungen auftritt und gewöhnlich nach kürzerer Dauer wieder verschwindet.

Der Anfall als solcher ist charakterisiert durch die mehr oder weniger hochgradige Beschleunigung der Atmung, die das Bild einer gemischten Dyspnoe mit subjektiver Atemnot und Orthopnoe mit Anspannung aller auxiliären Atemmuskeln zeigt (Zehetmeyer³³, Jürgensen¹⁷, Weiß³⁶, F. A. Hoffmann³⁴, A. Fränkel³⁵ u. a.). Mitunter wird auch eine Verlangsamung beider Atemphasen beobachtet (Weiß³⁶, Hofbauer²). Eine Vertiefung der Atmung wird nicht beobachtet, vielmehr wird öfters angegeben, daß eine Verflachung derselben besteht (Hofbauer², Weiß³⁶). Die Atempausen verschwinden. Bei den einzelnen Anfällen entwickelt sich eine mehr oder weniger hochgradige Blähung der Lunge, für die verschiedene Ursachen angegeben werden. v. Basch glaubt sie als starre Dilatation infolge der akuten Zirkulationsstörung in der Lunge erklären zu können, während von anderer Seite die in den Anfällen sich entwickelnde Bronchitis, bzw. die Ansammlung schleimigen Sekretes oder in schwereren Fällen das sich entwickelnde Ödem verantwortlich gemacht wird (F. A. Hoffmann u. a.). Schließlich werden auch reflektorische Verengerungen der Luftwege durch Reizung des Vaguszentrums (O. Bruns, Januschke und Pollak⁶²) oder reflektorische Erhöhung der Mittellage als kompensatorisches Mittel (Bohr⁶¹, Rubow⁴) beschuldigt. Hofbauer leitet auch diese wie alle anderen Lungenblähungen von der Vertiefung der Atmung ab. Da aber Weiß u. a. nur in denjenigen Fällen von Kardialasthma Lungenblähung sahen, wo Rasselgeräusche auftraten, während bei anderen Anfällen, die starke Beschleunigung der Atmung ohne Rasselgeräusche zeigen, keine Blähung eintritt, so dürfte auch hier für die Entstehung der Lungenblähung die Erschwerung des Expiriums bei relativ ungehindertem inspiratorischem Eintritt der Luft in die Lunge maßgebend sein. Möglicherweise kommen akute Störungen der Elastizität der Lunge durch die Zirkulationsstörungen hinzu.

Die Ursache dieser Anfälle sieht Krehl²⁸) in einer Erhöhung des Druckes im Lungenkreislauf bei gleichzeitiger Verlangsamung desselben. Schwäche des linken Ventrikels soll zu dieser mechanischen Störung im Lungenkreislauf führen (Zehetmeyer³³, Huchard³⁷, Krehl²⁸, Romberg³⁸ u. a.). F. A. Hoffmann³⁴) glaubt, daß außerdem wohl eine reflektorische oder auch eine toxische Steigerung der Erregung (Huchard³⁷) eine Rolle spiele. Ihr vorwiegend nächtliches Auftreten soll Folge der abnormen Erregbarkeit der Zentralorgane durch die nächtliche schlechtere Blutversorgung sein (Doazan). Für die Annahme einer den Anfall begleitenden Herzschwäche, besonders des linken Ventrikels, sprechen die Beobachtungen am Puls, der häufig klein, beschleunigt, irregulär ist, und das Sinken des Blutdrucks in der Mehrzahl der Fälle. Steigerung desselben wird selten und höchstens im Beginn beobachtet (Lit. bei F. A. Hoffmann). Die relativ häufige Komplikation des Anfalls mit Lungenödem oder mit bluthaltigem Sputum spricht ebenfalls

für eine gleichzeitig bestehende Stauung in der Lunge (Jürgensen, Fränkel u. a.).

Daß bei Herzkranken Atemstörungen auftreten, die nervös, psychisch bedingt sind, z. B. hysterische Tachypnoe der Herzkranken (H. Curschmann jun.³⁹⁾ u. a.), oder die mit einer Veränderung des Atemzentrums zusammenhängen (Cheyne-Stokessches Atmen bei Arteriosklerose und Nephritis mit Herzhypertrophie), ist hier nur zu erwähnen.

2. Erkrankungen des Blutes.

Für die Erhaltung der normalen Atmung ist notwendig, daß das Blut seiner Menge und seinem Hämoglobingehalt nach normal ist, da es den Austausch der Gase in der Lunge und in den Geweben vermittelt. Während die Aufnahme und der Transport des Sauerstoffs hauptsächlich dem Hämoglobin zufällt, ist für den Transport der Kohlensäure das Plasma wichtiger, da 60—65 % derselben in ihm gebunden werden, während die Blutkörperchen nur etwa 35—40 % binden (A. Loewy⁴⁰⁾).

Es sind darum bei der Betrachtung der Störungen der Atmung, die durch Änderung des Blutes bedingt sind, nicht nur die Änderungen der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins, sondern auch der Gesamtmenge zu berücksichtigen. Freilich wissen wir über diese recht wenig. Gibt es eine echte Plethora? Wie weit gehen die Verminderungen bei Anämieen, stärkeren Wasserverlusten, ungenügender Wasseraufnahme, stärkeren Blutungen, Tuberkulose usw.? Die bisher vorliegenden Untersuchungen bei krankhaften Zuständen sind noch nicht genügend (Morawitz und Siebeck⁶⁸⁾ u. a.). Jedenfalls spielt die verminderte oder zirkulierende Blutmenge bisher in der Pathologie der Atmung keine Rolle. Die von Loewy und Silbergleit (zit. nach Loewy⁴⁰⁾ und v. Bergmann und Plesch^{44a)} bei Polycythämie gefundenen großen Atemvolumina: 7,8—10 l pro Minute — andererseits sind auch niedrige Atemvolumina gefunden (Senator, v. Bergmann und Plesch) — können ebenso auf der Vermehrung des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen, als auf einer event. Vermehrung der Blutflüssigkeit oder Zunahme der Konzentration des Blutes (vgl. d'Errice⁶⁴⁾) beruhen. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Beobachtungen Loewys⁴⁰⁾, daß Bluttransfusionen die Atemtätigkeit steigern und das Exspirium beeinflussen.

Bei **Änderungen des Hämoglobingehaltes**, der oft eine entsprechende Änderung der Erythrocytenzahl parallel geht, ist die Größe der Änderung und die Schnelligkeit ihrer Entwicklung für den Einfluß, den sie auf die Atmung ausüben, maßgebend.

Primäre Vermehrung des Hämoglobins finden wir bei der echten Polycythämie, sekundäre bei einer Reihe ganz verschiedener Zustände (Dyspnoe, kardialer Stauung, angeborenen Herzfehlern, Atmung unter verändertem Luftdruck und verminderter Sauerstoffspannung), wobei es sich wohl um kompensatorische Vorgänge handelt, wie oben erörtert wurde (vergl. auch Paltauf S. 102 ff.).

Bei der Polycythämie kommen, wie erwähnt, mitunter Störungen der Atmung, Änderungen der Atemvolumina vor (vgl. Loewy und Silbergleit, Senator, v. Bergmann und Plesch u. a.). Das Gefühl der subjektiven Dyspnoe, das bei diesen Kranken öfters besteht, kann wohl auf Störungen der Herztätigkeit beruhen. Auch eine zentrale Beeinflussung der Atmung ist in diesen Fällen möglich, da bei ihnen andere Zeichen zerebraler Störungen nicht

selten sind. Der Sauerstoffverbrauch ist nach Loewy und Silbergleit⁴⁰⁾, v. Bergmann und Plesch^{44a)} gesteigert, was allerdings Morawitz und Röhmer⁴¹⁾ nicht bestätigen konnten. Ebenso wenig konnten sie und v. Bergmann und Plesch ein vermindertes Sauerstoffbindungsvermögen der roten Blutkörperchen bei Polycythämie (Mohr⁴²⁾, Senator⁴³⁾, Lommel⁴⁴⁾) feststellen. Das Minutenvolumen kann sehr erheblich sinken und trotzdem eine genügende O₂-Versorgung der Gewebe gewährleistet sein (v. Bergmann und Plesch^{44a)})).

Verminderung des Hämoglobins tritt akut bei Blutverlusten, chronisch bei allen möglichen Formen der Anämie ein. Während bei akuten Blutverlusten der Tod unter den Erscheinungen der akuten Erstickung schon eintritt, wenn 50—70 % des Gesamtblutes verloren gehen, sehen wir bei chronisch-perniziösen Anämien, daß eine Verminderung des Hämoglobingehaltes auf ein Zehntel und weniger noch mit Fortbestehen des Lebens vereinbar ist. Der Unterschied ist erklärlich aus den Zirkulationsstörungen, die ein großer Blutverlust mit sich bringt, und aus der Anpassung und Herabsetzung des Bedarfes bei chronischen Anämien (vergl. auch Paltauf, dieser Band S. 116 ff.).

Die Atemstörungen sind je nach der Stärke der Anämie wechselnd. Bei geringen und mittleren Graden fehlen sie in der Ruhe ganz, da der Körper in der Norm mit reichlichen Reservemitteln arbeitet; enthält doch das venöse Blut normalerweise noch 12—15,5 % Sauerstoff und verliert auf seiner Wanderung durch die Gewebe nur etwa 6,5 % (A. Loewy⁴⁰⁾ und v. Schrötter). Bei Anstrengungen tritt jedoch bei Anämischen leichter als bei Normalen das Gefühl der subjektiven Dyspnoe und eine Beschleunigung der Atmung ein. Trotzdem findet auch bei schweren Anämien nicht immer eine stärkere Ausnutzung des Sauerstoffes in den Geweben statt (Mohr⁴²⁾, Morawitz und Röhmer⁴¹⁾). Häufiger ist sie allerdings in erheblichem Maße gesteigert (Finkler⁴⁵⁾, A. Loewy⁴⁰⁾, Mohr⁴²⁾, Plesch und v. Bergmann⁴⁶⁾, Morawitz und Röhmer⁴¹⁾ u. a.). Sinkt der Hämoglobingehalt des Blutes so weit, daß die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes niedriger ist, als unbedingt notwendig ist, so müssen sich auch in der Ruhe Zeichen der Ateminsuffizienz entwickeln. Dementsprechend sehen wir dann bei schweren Anämien nach der geringsten Bewegung hochgradige Dyspnoe und Vertiefung der Atmung auftreten, die zwar in der Ruhe geringer wird, aber doch nicht ganz schwindet. Diese Kranken vermeiden darum auch möglichst jede Bewegung. Hofbauer⁴⁷⁾ hat neuerdings auf das verschiedene Verhalten der Atmung bei akuter und chronischer Anämie hingewiesen. Er glaubt, daß das wesentliche Moment für die Vertiefung und Irregularität der Atmung bei schweren Anämischen nur Folge der Blutdrucksenkung, nicht der Anämie sei.

Wieweit die geringere Ausdehnung der Lunge bei Anämischen bzw. Chlorotischen an dem Eintreten der Dyspnoe beteiligt ist, scheint noch nicht genauer untersucht. Bekannt ist ja schon lange die Retraktion der Lungengrenzen in diesen Fällen, und neuerdings machte v. Noorden^{47a)} auf den Hochstand des Zwerchfells aufmerksam, der ebenfalls durch verminderte Lungenausfüllung erklärlich ist. Natürlich können auch bei Anämischen durch sekundäre Veränderungen, z. B. des Zentralnervensystems (bei schweren Anämien), Thrombose der Hirnsinus, Veränderungen des Herzens und der Lungen, noch besondere Störungen der Atmung auftreten.

Die Kompensation wird in diesen Fällen verschieden angestrebt: zunächst durch Vermeidung jeglicher unnötigen Muskelanstrengung.

Dann kann die Atembeschleunigung und Vertiefung der Beschleunigung der Zirkulation in der Lunge dienen, schließlich aber stellt sich eine Beschleunigung der Zirkulation im ganzen Kreislauf ein. Auf diese erhöhte Umlaufgeschwindigkeit ist schon seit längerer Zeit das bei Anämischen auftretende Nonnensausen zurückgeführt worden (Sahli⁴⁸) u. a.). Vor allem hat F. Kraus¹⁾ die Bedeutung dieses Vorganges gewürdigt und ihn in tachygraphischen Kurven bei arbeitenden Anämischen objektiv festgestellt. Später hat Mohr⁴²⁾ diese Angabe bestätigt und Plesch^{49a,b)} eine so erhebliche Steigerung der Blutumlaufzeit gefunden, daß sie mit den klinischen Beobachtungen wohl nicht in Einklang zu bringen ist. Wir finden zwar bei Anämischen häufig eine gewisse Pulsbeschleunigung. Diese ist aber doch nicht so erheblich, wie man sie nach den Befunden von Plesch erwarten müßte, zumal die Pulswelle uns keinen Anhaltspunkt dafür zu geben scheint, daß durch eine erhebliche Vergrößerung des Schlagvolumens die Beschleunigung der Blutströmung eintreten kann. So fand auch neuerdings Weizsäcker⁵⁰⁾ bei experimentellen Untersuchungen mit der Hürthleschen Stromuhr keine so hochgradige, ja oft nur relativ geringe Beschleunigung des Blutumlaufs bei chronischen Anämien. Bei akut entstandener Anämie war die Beschleunigung noch geringer. Auch A. Müller⁵¹⁾, Bondi und Müller⁵²⁾ haben den Angaben Pleschs auf Grund eigener Untersuchungen widersprochen (vgl. S. 523).

Ein weiteres Kompensationsmittel ist die vermehrte Ausnutzung des Blutsauerstoffs (vgl. oben und S. 536) und wäre eine ev. vermehrte Sauerstoffkapazität des Hämoglobins, die bei solchen Zuständen öfters angenommen wurde. Hüfner hatte das Sauerstoffbindungsvermögen des Hämoglobins als konstant betrachtet, während Bohr sehr verschiedene Arten des Hämoglobins annahm (vgl. Paltauf Kap. 1. S. 105, 119). Nach den Untersuchungen von Kraus, Köbber und Scholz⁵³⁾, von Morawitz und Röhmer⁴¹⁾, Butterfield⁵⁴⁾, Masing⁵⁵⁾, Masing und Siebeck⁵⁶⁾ scheint das Sauerstoffbindungsvermögen bei Anämischen nicht vermehrt zu sein, sondern es entspricht dem Hämoglobingehalt (vgl. S. 532 f.). Wenn trotzdem der Gaswechsel bei chronischen schwer Anämischen vielfach innerhalb der Norm gefunden worden ist (Kraus¹⁾, Loewy⁴⁰⁾, vgl. auch Krehl), so zeigt sich, wie weit die Kompensationsmöglichkeiten gehen. Bei der Arbeit allerdings machen sich Störungen geltend. So fand Kraus die Steigerung des Gaswechsels beim Blutarmen geringer als beim Normalen, wenn er ihm bestimmte Arbeit zumutete. Dem entspricht auch klinisch die abnorme Ermüdbakeit dieser Kranken als Zeichen der Ateminsuffizienz und vielleicht bei schweren Fällen das Auftreten abnormer Stoffwechselprodukte im Harn.

Einer Verminderung des Hämoglobins kommen die Zustände gleich, in denen das Hämoglobin seine Fähigkeit verliert, Sauerstoff aufzunehmen. Es handelt sich dabei hauptsächlich um die Bildung von Kohlenoxyd-Hämoglobin (vgl. S. 566) und Methämoglobin. Methämoglobinämie oder Lösung des Hämoglobins tritt auf bei Vergiftungen mit bakteriellen, organischen und anorganischen Stoffen (Malaria, Lues, Morcheln, Gallensäuresalze, Arsenwasserstoff, chloresäures Kali und zahlreiche andere), durch Transfusion artfremden Blutes, durch Verbrennung der Haut und schließlich bei anfallsweise auftretenden Hämoglobinämien und Hämoglobinurien im Anschluß an Kälteeinwirkung, Anstrengungen u. dergl. mehr.

Bedeutung für die Atmung gewinnen diese Veränderungen nur dann, wenn die Menge des unveränderten Hämoglobins so gering wird, daß eine

genügende Sauerstoffversorgung des Körpers nicht mehr möglich ist. Es finden sich dann alle möglichen Übergänge, von mäßig beschleunigter bis jagender oberflächlicher Atmung, und in den schwersten Fällen sehen wir das Bild der akuten oder chronischen Erstickung auftreten. Besonders die Vergiftungen mit chloresäuren Salzen können schwere Zustände hervorrufen (Marchand⁵⁷), bei denen auch der Sauerstoffgehalt des Blutes stark erniedrigt gefunden wurde (v. Limbeck⁵⁸). Gewöhnlich ist die Atmung langsam, das Inspirium vertieft, zuweilen ruckweise, die Expiration kurz. Erst später sind auch die Inspirationen kurz, oberflächlich und die Atmung beschleunigt (Marchand^{57, 57a}). Bei länger dauernden Vergiftungen können sich chronische Atemstörungen entwickeln. Freilich sind hier die Atemstörungen häufig abhängig von Komplikationen (Urämie usw.). Die Kompensation dieser Störungen kann nur durch eine Neubildung von roten Blutkörperchen erzielt werden.

Literatur zu IV.

- 1) **Kraus**, Bibliotheca medica. Inn. Med. Heft 3. 1897. Die Ermüdung als ein Maß d. Konstitution.
- 1a) — Zeitschr. f. klin. Med. XXXIII.
- 2) **Hofbauer**, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhkl. 1909. IV.
- 2a) — Zeitschr. f. klin. Med. LXI.
- 3) **Bittorf** u. **Forschbach**, Zeitschr. f. klin. Med. 1910. LXX.
- 4) **Rubow**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. XCII.
- 5) **Siebeck**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. C.
- 6) **Wintrich**, Virchows Handb. 1854. V. 1.
- 7) **Waldenburg**, Die pneum. Behandl. der Respir. u. Zirk.-Krankh. Berlin 1875.
- 8) **v. Basch**, Zentralbl. f. inn. Med. 1889; Wiener klin. Wochenschr. 1888; Klinische Zeit- u. Streitfr. 1887. I.
- 9) **Großmann**, Zeitschr. f. klin. Med. 1889. XVI.
- 9a) — Zeitschr. f. klin. Med. 1895. XXVII.
- 10) **v. Stejskal**, Pflügers Arch. 1902. XCII.
- 11) **D. Gerhardt**, Verh. d. naturf. Ges. Basel. XXI.
- 12) **Romanoff**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, LXIV.
- 13) **Zerner**, Zeitschr. f. klin. Med. 1895. XXVII.
- 14) **Perls**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1869. VI.
- 15) **D. Gerhardt**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901. XLV.
- 16) **Bohr**, **Hasselbalch** u. **Krogh**, Zentralbl. f. Physiol. XVII, 22.
- 17) **v. Jürgensen**, Nothnagels Handb. 1903. XV, 1.
- 18) **v. Koranyi**, Michaelis Handb. der Sauerstoffther. Berlin 1906.
- 19) **Romberg**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1891. XLVIII.
- 20) **Maar**, Skand. Arch. 1903 u. 1904. XV, XVI.
- 21) **H. Vierordt**, Nothnagels Handb. 1898. XV 1, 2.
- 22) **Loewy** u. **Zuntz**, Handb. d. Sauerstoffther. Michaelis. Berlin 1906.
- 23) **Krüger**, Zentralbl. f. Chir. 1909.
- 24) **Tuczek**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1878. XXI.
- 25) **Kredel**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1882. XXX.
- 26) **Honigmann**, Deutsche med. Wochenschr. 1888.
- 27) **Aug. Hoffmann**, Die paroxysm. Tachykardie. Wiesbaden 1900.
- 27a) — Deutsche Klinik am Eing. des 20. Jahrh. 1907. IV.
- 28) **Krehl**, Path. Physiol. 6. Aufl. 1910.
- 28a) — Nothnagels Handb. 1903. XV, 1.
- 29) **v. Schroetter**, Nothnagels Handb. 1901. XV 1, 5.
- 30) **Zuelzer**, Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 51.
- 30a) — Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw. 1908.

- 31) **His**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899. **LXIV**.
- 32) **Rostan**, Journ. de médecine. 1818.
- 33) **Zehetmeyer**, Herzkrankheiten. Wien 1845.
- 34) **F. A. Hoffmann**, Deutsche Klinik am Eing. d. 20. Jahrh. 1907. **IV**.
- 35) **Fraenkel**, Zeitschr. f. klin. Med. 1882. **IV**.
- 35a) — Charité-Annalen. 1880. **V**.
- 36) **Weiß**, Zeitschr. f. Heilkunde. 1881. **II**.
- 37) **Huchard**, Traité clin. des Maladies du coeur. 3. Aufl. 1899.
- 38) **Romberg**, Krankheiten des Herzens. 2. Aufl. 1909.
- 39) **H. Curschmann**, Münchner med. Wochenschr. 1903. Nr. 7.
- 40) **Loewy**, Oppenheimers Handb. d. Bioch. 1908. **IV**.
- 41) **Morawitz u. Röhmer**, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1908. **XCIV**.
- 42) **Mohr**, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1905.
- 42a) — Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **II**.
- 43) **Senator**, Zeitschr. f. klin. Med. 1907. **LX**.
- 44) **Lommel**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1906. **LXXXVII, XCII**.
- 44a) **v. Bergmann u. Plesch**, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 35.
- 45) **Finkler**, Pflügers Arch. **X**.
- 46) **Plesch u. v. Bergmann**, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1909.
- 47) **Hofbauer**, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1910.
- 47a) **v. Noorden**, Med. Klinik. 1911. Nr. 1.
- 48) **Sahli**, Klin. Untersuchungsmethode. 2. Aufl. 1899.
- 49) **Plesch**, Hämodynam. Studien. Berlin 1909.
- 49a) — Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909. **VI**.
- 50) **Weizsäcker**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. **CI**.
- 51) **A. Müller**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. **XCVI, XCVII**.
- 52) **Bondi u. A. Müller**, ebenda. 1909. **XCVII**.
- 53) **Kraus. Koßler u. Scholz**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899. **XLII**.
- 54) **Butterfield**, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **LXII**.
- 55) **Masing**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. **XCVIII**.
- 56) **Masing u. Siebeck**, ebenda. 1910. **IC**.
- 57) **Marchand**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887. **XXII, XXIII**.
- 57a) — Virchows Arch. **LXXVII**.
- 58) **v. Limbeck**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890. **XXVI**.
- 59) **Immermann**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1869. **V**.
- 60) **E. Ebstein**, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 1912. **VIII**.
- 61) **Bohr**, Deutsches Arch. f. klin. Med. **LXXXVIII**, 1907.
- 62) **Siebeck**, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 41.
- 63) **Paltauf**, Kap. I. S. 105, 119.
- 64) **d'Errice**, Arch. int. de physiol. 1908. **VII**.
- 65) **Januschke u. Pollak**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. **LXVI**.
- 66) **O. Bruns**, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1911.
- 67) — Zeitschr. f. exp. Path. 1909. **VII**.
- 68) **Morawitz u. Siebeck**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. **LIX**.

V. Allgemeinerkrankungen, Stoffwechselstörungen und Vergiftungen.

Allgemeinerkrankungen können mannigfaltig die Atmung beeinflussen. Es können hierbei thermische oder chemische Atemreize auf das Zentrum einwirken oder Störungen der inneren Gewebsatmung sekundär Störungen der äußeren Atmung hervorrufen.

Hyperthermie und **Fieber** führen zu Änderungen der Atmung. Bei der Hyperthermie tritt eine Beschleunigung und Verflachung der Atmung auf, da aber die Beschleunigung stärker ist als die Verflachung, so steigt die Atemgröße (Rosenthal¹), Kahn²), Langlois³). Durchschneidung des Vagus hat auf diese Beschleunigung keinen Einfluß, vielmehr wird durch

Vagusdurchschneidung die Beschleunigung eher größer, ohne daß allerdings gleichzeitig die Atemgröße weiter ansteigt (Langlois³⁾). Die Ursache der Beschleunigung ist der thermische Reiz, den das erwärmte Blut auf das Atemzentrum ausübt (Richet, Goldstein u. a., vgl. dagegen Scigliano^{3a}) und S. 469 f.). Für diese rein thermische Ursache der Frequenzänderung sprechen auch die Gasanalysen von Langlois³), der im Beginn der Wärmedyspnoe normale Werte der Blutgase fand; während späterhin durch Polypnoe sogar der Gehalt des arteriellen Blutes an Kohlensäure absinken kann (Bd. I. S. 87).

Bei der Beschleunigung und Verflachung der Atmung im Fieber dagegen ist die Hyperthermie kaum die einzige Ursache, sondern hier dürften wohl auch die durch die Infektion gesetzten Stoffwechselstörungen mitwirken, auf die auch die von Régnard⁴⁾ Geppert⁴⁷⁾, Minkowski⁵⁾ u. a. gefundene Verminderung des Kohlensäuregehaltes des arteriellen Blutes zurückzuführen ist. Immerhin sprechen klinische Erfahrungen dafür, daß wohl auch die Hyperthermie von Bedeutung ist.

Wieweit die Beschleunigung der Atmung durch vermehrte Wasserverdunstung durch die Lunge kompensatorisch der Hyperämie entgegenwirkt, ist wiederholt erörtert. Jedenfalls dürfte dieser Faktor aber nur eine geringe Rolle spielen.

Komplikationen von seiten der Lunge selbst wirken häufig gleichzeitig auf die Atmung ein. Die Elastizität der Lunge fand Perls beim Typhus (Bronchitis?) verändert.

Stoffwechselstörungen sind häufig der Anlaß zu Atemstörungen. Charakteristische Veränderungen der Atmung finden wir z. B. beim **Coma diabeticum**. Das Kußmaulsche Symptom der regelmäßig vertieften, stöhnen- den Atmung, ist ja bekannt. Häufig ist die Atmung gleichzeitig verlangsamt oder beschleunigt. Inspirium und Expirium erfolgen unter kräftiger Muskelaktion, die Pausen sind mitunter verlängert (Kußmaul⁷⁾).

Die pneumographischen Kurven zeigen nach Hofbauer⁶⁾ verlängerte Inspiration mit verlangsamttem Anstieg. Die Expiration ist normal oder steigt gleichmäßig an, die Pause ist verlängert. Die einzelnen Atemzüge können nach Hofbauer recht erhebliche Größenschwankungen zeigen. Die spirometrische Kurve (Forschbach und Bittorf⁹⁾) zeigte in einem Fall von typischer großer Atmung eine gleichmäßige Vertiefung und Beschleunigung vorwiegend des Expiriums. Das Inspirium war zwar ebenfalls beschleunigt, zeigte aber stets im Anfang eine Unterbrechung, oft sogar eine kurze zwischen- geschaltete Expirationsbewegung. Die Atmung erfolgt dabei unter Anwendung der inspiratorischen und expiratorischen Atemmuskeln, auf deren Einsetzen wohl auch der eigentümliche Verlauf der spirometrischen Atemkurve zurückzuführen ist. Besteht dazu ein Atemhindernis, so erfolgt Verflachung oder sogar Stillstand der Atmung in expiratorischer Stellung. Es fehlt hier also die Einstellung auf eine erhöhte Mittellage (Forschbach und Bittorf⁹⁾).

Die Ursache zu dieser Änderung der Atmung ist in einer besonders starken Erregung des Atemzentrums zu suchen (S. 491 f.). Sie ist Folge der spezifischen Säureintoxikation (Stadelmann¹⁰⁾, Minkowski¹¹⁾, Naunyn, Ehrmann und Esser⁴⁴⁾ (Buttersäure)), zumal sich gezeigt hat, daß beim Coma diabeticum der Kohlensäuregehalt des Blutes herabgesetzt ist (Minkowski¹¹⁾, Kraus¹²⁾, vgl. S. 540) und die experimentellen Säurevergiftungen zu ähnlichen Atemstörungen führen (Walter¹³⁾, Chvostek¹⁵⁾, Ehrmann und A. Loewy⁴⁵⁾ u. a.). Auch bei diesen Experimenten war der Kohlensäure-

gehalt des Blutes herabgesetzt, der Sauerstoffgehalt unverändert (Walter¹³)), die Oxydation und der respiratorische Quotient vermindert (Lehmann¹⁴), Chvostek¹⁵), Loewy und Münzer¹⁶)).

Da wir auch bei anderen komatösen Zuständen ähnliche Atemstörungen beobachten (karzinomatöses oder enterogenes Koma (Senator¹⁷), Litten¹⁸), Rieß¹⁹), Kraus²⁰) u. a.), so wird auch für diese die auch aus anderen Gründen berechnete Annahme gestützt, daß in ihnen eine Säureintoxikation vorliegt.

Beim Diabetiker soll übrigens nach Hofbauer⁸) auch außerhalb des Komas eine Veränderung der Atmung nachweisbar sein. Er findet Verflachung und Verlangsamung und Fehlen der Atempausen, deren Ursache nicht etwa Veränderungen in den Lungen sein sollen.

Atemstörungen kann man auch beim **Addison-Koma** beobachten, auch hier tritt Verlangsamung — bis auf 4 Atemzüge in der Minute — ein, die mit Vertiefung verbunden ist (Neumann²¹), Bittorf^{22, 22a})). Die Atemzüge sind dabei verlangsamt, die Atempausen wechselnd lang, oft von 10 und mehr Sekunden Dauer. Hier eine Säureintoxikation als Ursache anzunehmen, sind wir wohl nicht berechtigt, da bisher keine entsprechenden Stoffwechselstörungen nachweisbar waren. Es scheint vielmehr hier die mangelnde Blutzufuhr zum Gehirn infolge der hochgradigen Zirkulationsschwäche oder das Auftreten toxischer Produkte die Ursache zu sein, wobei vielleicht starke Reizbildung bei herabgesetzter Erregbarkeit des Atemzentrums zusammenwirken. Auch sonst sind beim Addison-Kranken Atemstörungen gefunden worden, die wir als Folge von Stoffwechselstörungen betrachten müssen: Beschleunigung der Atmung (Legg²³), Risel²⁴, Leva²⁵)), anfallsweise Beschleunigung und periodisches Atmen (Jacquet, Posselt²⁶) u. a.). Dieselben Störungen der Atmung, d. h. zunächst Beschleunigung, dann Verlangsamung sind bei experimenteller Nebennieren-Exstirpation, umgekehrt sind bei toxischen Adrenalin-Injektionen, Verflachung und Verlangsamung der Atembewegungen beobachtet.

Erkrankungen der Niere können die Atmung ebenfalls mannigfaltig beeinflussen. Abgesehen von den Störungen, die wir bei schmerzhaften Nierenerkrankungen (vgl. S. 601) sehen, also Hemmung, Verflachung und Unregelmäßigkeit der Atmung, abgesehen von den Atemstörungen, die Folge der Herzveränderungen bei Nierenkrankheiten sind (vgl. S. 605 ff.), kommen Änderungen derselben vor, die wohl als Folge einer chronischen Intoxikation des Körpers aufzufassen sind.

Schwere Störungen sehen wir beim Ausbruch oder im Verlauf der Urämie. Auch hier besteht mitunter Vertiefung und Verlangsamung der Atmung, oft mit den Zeichen einer inspiratorischen Dyspnoe. Die Atempause ist verlängert, das Exspirium kann deutliche Zeichen aktiver Expiration in der pneumographischen Kurve aufweisen. Treten Lungenödem, Stauungsbronchitis, Aspiration von Schleim oder Krampfanfälle hinzu, so wird die Erschwerung des Inspiriums noch deutlicher, das Exspirium verflacht, die Atmung wird im ganzen schneller (Hofbauer⁸)). Während der urämischen Krampfanfälle kann eine Atempause oder Verflachung und Inkoordination der Atembewegungen auftreten. Vielleicht spielt bei dieser Form der Atmung Hirn-ödem bzw. eine Drucksteigerung in der Schädelkapsel (erhöhter Lumbaldruck über 300) eine Rolle (Volhard⁴⁷), D. Gerhardt⁴⁸), eigene Beobachtung). Ganz neuerding machen Straub und Schlayer⁴⁶) auf eine Abnahme

der CO_2 -Spannung in der Alveolarluft bei Urämie aufmerksam, die auf eine Säurewirkung hinzuweisen scheint.

Nicht zu selten sehen wir auch bei chronischer Nephritis oder während der Urämie Cheyne-Stokesschen Atemtypus.

Das **urämische Asthma**, bestehend in anfallsweise auftretender Atemnot und Erschwerung des Expiriums (Leyden²⁷), Weiß²⁸) u. a.), ist oben bereits erwähnt. Das flüchtige urämische Lungenödem zeigt keine besonderen charakteristischen Störungen, die wir nicht auch bei anderen Fällen von Lungenödem beobachten können. Hofbauer gibt aber auch bei unkomplizierter Nephritis das Bestehen einer charakteristischen Atemveränderung an. Stets sei eine aktive deutliche Beschleunigung im Beginn oder am Ende der Expiration nachweisbar. Die Atmung selber könne dabei flach oder tief sein. Da sich diese Atmungsform in allen Stadien finden soll, so wäre an einen bestimmten chemischen Körper als Ursache zu denken. Es ist dabei die Beobachtung Lépinés (zit. n. Hofbauer²⁹)) zu erwähnen, daß intravenöse Injektion von Nierenextrakten bei Hunden eine expiratorische Dyspnoe erzeugt.

Auch dem Sekret der Schilddrüse kommt vielleicht ein Einfluß auf die Atmung zu, wofür Beobachtungen beim Morbus Basedowii zu sprechen scheinen. Die Beschleunigung der Atmung, die wir hierbei recht häufig sehen, könnte allerdings nur der Ausdruck der auch sonst bei den Kranken erhöhten nervösen Erregbarkeit sein. Dagegen sind andere Atemstörungen, z. B. asthmaartige Atemstörungen, unregelmäßige Atemzüge mit Atemstillstand (Hofbauer³⁰)) wohl nicht nur als Zeichen der Nervosität zu deuten. Daneben wird auch auffällige Verflachung der Atmung (Brysons Zeichen) erwähnt (Möbius²⁹)). Eppinger und Heß³⁰) sind geneigt, diese Störungen auf eine erhöhte Erregbarkeit des Vagus, wie sie bei Basedow häufig sein soll, zurückzuführen (Vagotonie).

Die mechanische Wirkung großer Kröpfe auf die Atmung ist bereits oben erwähnt; ebenso bedarf keiner weiteren Ausführung die Atemstörung, die wir beim Basedow als Folge der Herzschwäche auftreten sehen.

Toxisch bedingte Störungen der Atmung können wohl auch bei Erkrankungen des Digestions- und Urogenitalapparates auftreten. Meist sind es anfallsweise Atembeschleunigungen, die mitunter zu akuten Lungenblähungen führen. Auch Verlangsamung und Vertiefung wurde beobachtet. Freilich spielen hier reflektorische und mechanische (Zwerchfellhochstand) Momente oft eine erhebliche Rolle (Hennoch³¹), Silbermann³²), Barié³³), Boas³⁴), F. Ehrlich³⁵), Einhorn³⁶) u. a., vgl. auch Zülzer (l. c.), Senator¹⁷), Litten¹⁸), Rieß¹⁹) u. a.).

Bei **Vergiftungen** mit körperfremden Stoffen werden ebenfalls Veränderungen der Atmung beobachtet. Ihrer Entstehung nach sind drei verschiedene Gruppen zu unterscheiden. Die erste Gruppe enthält Stoffe, die das Hämoglobin so verändern, daß es zur Aufnahme von Sauerstoff ungeeignet ist. Die zweite Gruppe umfaßt die Körper, die auf das Atemzentrum, das zentrale oder periphere Nervensystem und die Atemmuskulatur einwirken, die dritte Gruppe enthält Gifte, die zu einer primären Veränderung des Stoffwechsels und der inneren Atmung und sekundär zu Störung der äußeren Atmung führen.

Die Störung infolge Wirkung von Giften der ersten Gruppe (Bildung von Kohlenoxyd- und Methämoglobin) ist oben bereits (S. 613) besprochen.

Die Atemstörungen infolge Veränderungen der nervösen Atemregulation bei Giften der 3. Gruppe werden unten erwähnt.

Störungen der inneren Atmung als Ursache der Atemveränderung sehen wir vor allem bei Blausäurevergiftungen.

Hier werden Körperzellen zur Aufnahme von Sauerstoff und Abgabe von Kohlensäure unfähig. Infolgedessen kommt es, wie Geppert^{37, 37a)} nachwies, zu einer inneren Erstickung. Die Sauerstoffaufnahme in der Lunge erfolgt ungestört, der arterielle Sauerstoffgehalt ist dementsprechend normal, die Kohlensäureabgabe ist ebenfalls ungestört, und infolgedessen sinkt im arteriellen Blut der Kohlensäuregehalt bis auf ein Drittel des normalen. Im venösen Blute ist der Sauerstoffgehalt abnorm hoch und fast gleich dem des arteriellen Blutes (Abnahme nur 0,6—1,3 Volumen Prozent). Der Kohlensäuregehalt ist ebenfalls abnorm niedrig. Es liegt also eine völlige Unfähigkeit der Gewebe, Sauerstoff zu verbrennen, vor, deren Folge ein abnormer Stoffzerfall darstellt (Loewy, Wolf und Oesterberg³⁹⁾) (vgl. Boehm, Bd. I. S. 278).

Für die Atmung unterscheidet sich dieser Zustand in nichts von einer Erstickung, wie sie durch völligen Abschluß des Atemzentrums von Sauerstoffzufuhr eintritt. Je nach der Schwere der Vergiftung sind die Erscheinungen wechselnd, zunächst tritt erhebliche Beschleunigung der angestrengten Atmung, dann Unregelmäßigkeit ein. Die Atmung ist tief und von Pausen unterbrochen. In anderen Fällen überwiegt die Irregularität. Der Tod erfolgt in schweren Fällen durch Atemstillstand (vgl. Jaksch³⁹⁾). Die Atemstörungen bestehen in günstig verlaufenden Fällen sehr lange fort und schwinden von allen Symptomen zuletzt. Die Atemgröße ist erhöht (Geppert³⁷⁾).

Ganz ähnlich ist die Wirkung des Phosphors auf die Körperzellen (Bauer⁴⁰⁾, Scheider⁴¹⁾, Welch⁴²⁾, H. Meyer⁴³⁾).

Da aber diese Vergiftungen viel langsamer verlaufen, so resultieren auch daraus geringere Störungen der äußeren Atmung. Die von Perls⁶⁾ hierbei beobachtete Verminderung der Lungenelastizität ist für die Atmung anscheinend nicht von Bedeutung. Ähnliche Veränderungen sind auch bei Arsenvergiftungen beobachtet (Perls).

Literatur zu V.

- 1) Rosenthal, Hermann's Handb. d. Physiol. 1882. IV.
- 2) Kahn, Pflügers Arch. 1904. Suppl.
- 3) Langlois, Festschr. f. Rosenthal. 1906.
- 3a) Scigliano, Arch. di fisiol. 1911. XI.
- 4) Régnard, Les combustions respirat. Paris 1879.
- 5) Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885. XIX.
- 6) Perls, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1869. VI.
- 7) Kußmaul, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1874. XIV.
- 8) Hofbauer, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1909. V.
- 9) Forschbach u. Bittorf, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 25.
- 10) Stadelmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883. XVII.
- 10a) — Deutsches Arch. f. klin. Med. 1884. XXXVII.
- 11) Minkowski, Mitt. aus d. med. Klinik Königsberg. 1888.
- 12) Kraus, Zeitschr. f. Heilkunde. 1889. X.
- 13) Walter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877. VII.
- 14) Lehmann, Naturf. Vers. Magdeburg 1884 (zitiert nach Loewy).
- 15) Chvostek, Zentralbl. f. klin. Med. 1893. XIV.
- 16) Loewy, Oppenheimers Handb. d. Bioch. 1908. IV.
- 17) Senator, Zeitschr. f. klin. Med. 1884. VII.

- 18) Litten, ebenda. 1884. VII. Suppl.
- 19) Rieß, ebenda. 1884. VII. Suppl.
- 20) Kraus, Ergebn. d. allg. Path. 1905.
- 21) Neumann, Deutsche med. Wochenschr. 1894.
- 22) Bittorf, Path. d. Nebenn. u. d. Morb. Addis. Jena 1908.
- 22a) — Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. C.
- 23) Legg, Lancet 1885. I.
- 24) Riesel, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1870. VII.
- 25) Leva, Virchows Arch. 1891. CXXV.
- 26) Posselt, Wiener klin. Wochenschr. 1894, 1897, 1899.
- 27) v. Leyden, Zeitschr. f. klin. Med. 1881. II.
- 28) Weiß, Zeitschr. f. Heilk. 1881. II.
- 29) Möbius, Nothnagels Handb. 1896. XXII.
- 30) Eppinger u. Heß, Zeitschr. f. klin. Med. 1909. LXXIII.
- 31) Henoch, Berliner klin. Wochenschr. 1876.
- 32) Silbermann, ebenda. 1882.
- 33) Barié, Revue de méd. 1883.
- 34) Boas, Arch. f. Verd.-Krankh. 1896. II.
- 35) Ehrlich, ebenda. 1899. V.
- 36) Einhorn, Zeitschr. f. klin. Med. 1902. XLV.
- 37) Geppert, Das Wesen der Blausäurevergiftung. 1889.
- 37a) — Zeitschr. f. klin. Med. 1889. XV.
- 38) Loewy, Wolf, Oesterberg, Bioch. Zeitschr. 1908: VIII.
- 39) v. Jaksch, Nothnagels Handb. 1897. I.
- 40) Bauer, Zeitschr. f. Biol. 1871. VII.
- 41) Scheider, | zitiert nach Loewy¹⁶⁾.
- 42) Welch, |
- 43) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881. XIV.
- 44) Ehrmann u. Esser, Zeitschr. f. klin. Med. 1911. LXXII.
- 45) Ehrmann u. Loewy, ebenda.
- 46) Straub u. Schlayer, Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 11.
- 47) Volhard, Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 1911. S. 318.
- 48) D. Gebhardt, ebendort. S. 321.

VI. Störungen der Atmung bei Erkrankungen des nervösen Atemapparates.

Störungen der Atmung können schließlich Folge einer Erkrankung des **nervösen Atemapparates** sein. Mögen dabei funktionelle oder organische Veränderungen des Atemzentrums, des Großhirns, des Bewußtseins oder der zentralen oder peripheren Ateminnervation vorliegen.

Bei Erkrankungen der Gegend des Atemzentrums (vgl. S. 457 ff.) kommen Reiz- und Lähmungszustände zur Beobachtung.

Plötzliche Zerstörungen des Atemzentrums, dessen häufigste Ursache Blutungen in die Medulla oblongata sind, führen zu sofortiger Atemlähmung und Atemstillstand. Plötzliche Funktionsstörungen des Atemzentrums treten auch bei thrombotischer Verlegung der zuführenden Gefäße, bei Entwicklung von entzündlichen Prozessen, Abszessen, bei den verschiedenen Formen akuter Hirnschwellung, besonders gern im Verlauf von Tumoren in der hinteren Schädelgrube, oder bei Verlegung des IV. Ventrikels durch Echinokokken usw. auf. Abschluß der Blutzufuhr durch Verschuß sämtlicher zuführenden Gefäße, entsprechend dem Kußmaul-Tennerschen Versuch, ist vielleicht die Todesursache beim Erdrosseln. Ganz ähnlich wirkt auch das

plötzliche Sinken des Blutdruckes bei Verblutungen aus den großen Gefäßen, bei Ruptur des Herzens oder der Aorta. Nach anfänglicher Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, inspiratorischer Dyspnoe treten Verstärkungen der Expiration und Expirationskrämpfe auf. Daran schließt sich Atemstillstand von wechselnder Dauer an, und schließlich folgen einige terminale Atemzüge (vgl. S. 474). Die letzten rudimentären Atembewegungen äußern sich dabei in Bewegungen des Mundbodens.

Entwickeln sich in der Nähe des Atemzentrums entzündliche oder raumbeengende Prozesse (Meningitis, Tuberkulose, Tumoren, Hydrocephalus, Hirnschwellung, Hirnödem, Blutungen in der Umgebung usw.), so sehen wir entweder beschleunigte oder unregelmäßige Atmung, Wechsel der Atemtiefe und der Atemfolge, oder in anderen Fällen Verlangsamung und Vertiefung oder Atemstillstand von wechselnder Dauer. In anderen Fällen steigt die Atemfrequenz zunächst und geht in Irregularität über. Häufig besteht Orthopnoe, oder es tritt quälendes Gähnen oder Singultus auf. Auch echtes periodisches Atmen (Biotsches und Cheyne-Stokessches Atmen können auftreten; (vgl. S. 492 ff.). Besonders bei den Erkrankungen der hinteren Schädelgrube treten schwere Atemstörungen, Verlangsamung, Unregelmäßigkeit und Stillstand ein, oft von beängstigender, stundenlanger Dauer bei erhaltener Herzaktion (Jackson und Russel, Macewen¹⁾, vgl. auch Gowers²⁾, Leyden-Goldscheider³⁾, L. Bruns⁴⁾, Oppenheim⁵⁾ u. a.).

Auch Medikamente können ähnliche Atemstörungen durch Reizung oder Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums hervorrufen (Narcotica, Chloroform, Alkohol). So ist wohl die Verlangsamung oder Beschleunigung und Vertiefung der angestregten, orthopnoischen Atmung bei Salicylsäurevergiftung zu erklären (Petersen⁶⁾, Weckerling⁷⁾, Erb⁸⁾, Buch⁹⁾ u. a.). Die Wirkung des Veronals, das in kleinen Mengen zu vertiefter Atmung und erhöhter Atemgröße, in größerer Menge zu verlangsamter Atmung und verminderter Atemgröße führt, beruht auf einer Einwirkung auf das Atemzentrum (Jacobj und Roemer²⁸⁾).

Die Wirkung des Morphiums auf das Atemzentrum und die Neigung zu Cheyne-Stokesscher Atmung bei Morphinumintoxikationen sind bekannt (Filehne¹⁰⁾ u. a.). Auch das Chloralhydrat kann ähnlich wirken.

Auf die Bedeutung der physiologischen und pathologischen Veränderung der Erregbarkeit des Atemzentrums im Schlaf, bei Arteriosklerose und chronischer Nephritis usw. für die Entstehung des Cheyne-Stokesschen Atmens braucht hier nicht nochmals näher eingegangen zu werden (vgl. O. Rosenbach¹¹⁾ und S. 492 ff.). Hofbauer¹⁵⁾ zeigte, daß mit Vertiefung der Atmung beim Cheyne-Stokesschen Atmen auch eine Erhöhung des mittleren Füllungszustandes eintritt.

Die Atmung ist ferner abhängig von dem Zustande des Großhirns. So wissen wir, daß psychische Vorgänge, gemütlliche Erregungen die Atmung in Tiefe, Frequenz usw. erheblich beeinflussen. Akute Lungenblähung bei Angstzuständen Geisteskranker sind öfters beschrieben (Griesinger, Ziertmann¹²⁾). Die Annahme, daß diese Lungenblähung Folge der Erregung des Vaguszentrum sei (Ziertmann¹²⁾), scheint nicht genügend gestützt. Zu denken wäre daran, daß die vermehrte Füllung der Lunge Folge vertiefter Inspiration bei gehemmter Expiration ist. Gerade die Beobachtungen von Forschbach und Bittorf¹³⁾ und O. Bruns¹⁴⁾ haben ja gezeigt, daß Bewußtseinsvorgänge auf die Form der Atmung und den Füllungszustand

der Lunge dadurch von Einfluß sind, daß sie die Expiration hemmen. Schmerz und Temperaturreiz, die den Körper irgendwo treffen, führen über das Bewußtsein zur Beeinflussung der Mittellage (Hasselbalch¹⁵), Forschbach und Bittorf). Schaltet man das Bewußtsein aus, so fällt auch die Erhöhung der Mittellage bei solchen Reizen weg.

Die bei Hysterischen auftretenden Atemstörungen psychogenen Ursprungs sind bekannt, die hysterische Tachypnoe (Charcot) führt zu einer Beschleunigung der Atmung ohne Änderung der Form der Atmung, nur fehlt die Atempause (Hofbauer¹⁶). Pal¹⁷) fand hierbei in den Atemkurven einen wellenförmigen Verlauf, den er als Folge eines Krampfes der Atemmuskeln deutete. Diese hysterische Tachypnoe gesellt sich besonders gern zu organischen Erkrankungen (Curschmann¹⁸) bei Herzkrankheiten, nach Trauma usw.). Auch anfallsweise auftretende Atemstörungen werden hier beobachtet, z. B. das hysterische Asthma. Häufig besteht dann eine Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, jedoch fehlt die für das echte Asthma auffallende Verlängerung des Expiriums, da hier kein Hindernis für die Expiration besteht (Hofbauer). Schließlich kommen hysterische Atemstörungen infolge perverser Innervation der Stimmbänder vor (Biermer) und bei der sog. hysterischen Zwerchfelllähmung (Wernicke u. a.), deren Ursache freilich wohl nur eine mangelhafte Öffnung der Stimmritze und dadurch bedingte inspiratorische Ansaugung des Zwerchfells ist. Hysterische Hustenparoxysmen werden oft beobachtet (vgl. Binswanger¹⁹)).

Wie schon physiologischerweise der Schlaf (O. Rosenbach^{11a})), so können alle Störungen des Bewußtseins die Atmung beeinflussen, besonders wenn die Bewußtseinstörung, wie bei einer Erschütterung des Gehirns, bei Blutung, bei Drucksteigerung in der Schädelkapsel, bei Anämie des Hirns, oder bei Intoxikation, Folge organischer Läsionen des Gehirns ist. Auch hier treten vorwiegend Verlangsamung oder Verflachung der Atmung, Unregelmäßigkeiten, periodische Atmung auf. Die Atemgröße ist herabgesetzt, entsprechend der Verlangsamung und Verflachung. Eine Atmungsinsuffizienz tritt aber nicht ein, weil der Bedarf durch Wegfall der Muskeltätigkeit verringert ist, wie Loewy bei der Morphinumnarkose feststellte. Die Reaktion der Atmung auf Reize schwindet. So folgt auf Verminderung der Luftzufuhr durch Stenose der zuführenden Luftwege Verflachung der Atmung oder expiratorischer Stillstand.

Die Beobachtung, daß bei halbseitigen Lähmungen zerebraler Art die Atmung auf der Seite der Lähmung zurückbleibt (Riegel), und so die Lunge dieser Seite zur Entstehung von Pneumonien disponiert (O. Rosenbach), legt den Gedanken nahe, daß die Atemmuskulatur unter dem Einfluß der Pyramidenbahn bestimmter Rindenfelder steht. Sie sind wohl in der vorderen Zentralwindung zu suchen (vgl. S. 460). Ebenso sind die Atemmuskel- und Zwerchfellkrämpfe bei Herderkrankungen des Gehirns zu deuten.

Daß bestimmte Hirnteile außerdem einen regulierenden Einfluß auf das Atemzentrum ausüben (Unverricht²¹), Lewandowski, Nikolaides u. a.), wird bestritten (Markwald, Loewy und Langendorf vgl. S. 460). Dagegen bestehen sicher Atemreflexe von den verschiedensten Stellen aus, die z. T. wenigstens über das Großhirn gehen. Bekannt ist der Einfluß des Vagus (Selbststeuerung von Hering und Breuer S. 461). Unter pathologischen Verhältnissen können diese Vagusreflexe gesteigert oder aufgehoben

sein, z. B. in der Narkose und Coma. Hierher gehören vielleicht auch die Fälle von sog. „Vagusneurosen“ digestiven Ursprungs (Zülzer, Eppinger und Heß, v. Noorden) und die anfallsweise auftretenden Atemstörungen gastrischen Ursprungs, das Asthma dyspepticum mit oder ohne Lungenblähung (Henoch, Silbermann, Barié, Boas, Ehrlich, Einhorn vgl. auch Senator, Litten und Rieß, S. 618).

Auch Hirnnerven Olfactorius, Trigemini und andere (S. 462) können die Atmung reflektorisch beeinflussen und spielen vor allem bei den Schutzvorrichtungen (S. 546 ff.) der Atmung eine wesentliche Rolle. Störungen oder Reizung ihrer Endorgane können die ihnen physiologischerweise zukommenden Funktionen verstärken, vermehrtes Niesen, Husten usw. bei Katarrhen der oberen Luftwege. Auch von den Atemmuskeln, Rippen, Zwerchfell usw. gehen wohl zentripetale Reflexbahnen aus (S. 461), die unter krankhaften Bedingungen die Atmung beeinflussen können (vgl. auch Pleuraerkrankungen).

Daß bei Erkrankungen der Rückenmarkszentren der Atemmuskeln, medullären und spinalen Ursprungs, die Atmung leiden kann, ist verständlich. Erkrankungen des Vaguszentrums bei Tumoren, Blutungen, Syringomyelie, entzündlichen Prozessen kann zur Verlangsamung oder Beschleunigung der Atmung führen.

Werden die zentralen Bahnen oder Kerne für die Stimmbandmuskeln, vor allem die Erweiterer ergriffen, so kann es zu lebensgefährlichen Anfällen von Larynxstenose kommen (Tabes, Syringobulbie, Tumoren usw.).

Bei Erkrankung des Rückenmarks oder seiner Häute kann je nach Sitz und Ausdehnung eine mehr oder weniger ausgedehnte Schädigung der Atemmuskelkerne oder ihrer Wurzeln eintreten, z. B. bei Poliomyelitis acuta und chronica, spinaler Muskelatrophie, Tumor und Gliomatosis, Myelitis, traumatischer Zerstörung des Rückenmarks usw. Je langsamer die Entwicklung der Krankheit ist, um so geringer sind die Atemstörungen, da für die ausgefallenen andere Muskeln kompensatorisch eingreifen können.

Eine doppelseitige Phrenicuslähmung bei Rückenmark- und Wirbelerkrankungen, Pachymeningitis cervicalis, toxischer und infektiöser Neuritis führt zu relativ geringen Störungen bei chronischer Entwicklung. In der Ruhe ist kaum eine Atembeschleunigung zu beobachten. Bei Bewegung tritt allerdings Beschleunigung ein. Niesen und Husten ist erschwert. Die Atembewegungen sind kostal, meist nicht vertieft. Inspiratorisch sieht man gewöhnlich Einsinken des Epigastriums. C. Gerhardt²⁴⁾ fand inspiratorisches Höhersteigen des Zwerchfells (vgl. auch paradoxe Zwerchfellbewegung Bittorf, Wellmann²⁸⁾). Akuter Ausfall der beiden Phrenici kann allerdings sehr erhebliche Störungen bereiten, obgleich ja nur etwa ein Drittel der Atemarbeit vom Zwerchfell geleistet wird (Gowers²²⁾, Oppenheim⁵⁾, Bernhardt²³⁾). Sicher spielen akute Störungen der Zirkulation infolge Ausfalls der Zwerchfellbewegung bei diesen Atemstörungen eine wichtige Rolle. Kommen hierzu Komplikationen (Herzschwäche, Bronchitis), so wird die Atemnot erheblich stärker, oft lebensgefährlich. Bei einseitiger Zwerchfelllähmung sind die Störungen viel geringer, es besteht eine gleichmäßige Atmung beider Thoraxhälften (Lewinski²⁵⁾). Experimentell werden bei Durchschneidung der Phrenici, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß mehrere Spinalwurzeln sich an der Innervation des Zwerchfells beteiligen (Fuchs²⁶⁾), je nach der

Tierrasse mehr oder weniger schwere Atemnot (thorakale Atmung) und Koordinationsstörungen der Atembewegungen beobachtet.

Bei neuritischer und muskulärer **Lähmung** und **Atrophie der Atemmuskeln** treten bald, wenn nicht alle Muskeln gleichzeitig befallen sind, die erhaltenen kompensatorisch ein. Immer zeigt aber die Atemkurve mehr oder weniger erhebliche Abnormitäten. Beschleunigung, Verflachung, Asymmetrien u. dergl. mehr, Lähmungen des Zwerchfells führen zu thorakaler, umgekehrt Lähmung der Brustmuskeln zu abdominaler Atmung.

Bei akuten, schmerzhaften polyneuritischen und myositischen Prozessen (z. B. Trichinose) kann es zu schweren Atemstörungen, Verflachung, Beschleunigung und zum Bild chronischer Erstickung kommen. Wenn auch noch in einer Reihe von Fällen eine Kompensation in der Ruhe möglich ist, so führt jede Bewegung zu erheblicher Dyspnoe.

Periphere Lähmungen der Stimmbänder (z. B. bei Neuritis, Druck auf N. laryngeus) machen je nach Art der erkrankten Muskeln bald mehr bald weniger ausgeprägte Symptome. Der Ausfall der Erweiterer führt zu inspiratorischen Atemstörungen, Ausfall der Verengerer verhindert das Husten, Niesen und kann infolgedessen bei Bronchitis, Pneumonie usw. von Bedeutung werden.

Krampfzustände der Atemmuskulatur und des Zwerchfells (durch psychische, nervöse oder toxische Ursachen, Strychnin) können zu schweren Störungen der Atmung (Atemstillstand, Erstickung) führen.

Störungen der Koordination der Atemmuskeln kommen bei Chorea vor. Sie sind wohl auch die Ursache für die von Eppinger und Heß²⁷⁾ beobachteten Anomalieen der Atmung bei Tabes dorsalis. Schließlich werden sie bei gewissen Vergiftungen (Spartein, Opium, Atropin) beobachtet (vgl. S. 510).

Die im **anaphylaktischen Shock** bei Tieren, besonders Meerschweinchen, beobachteten Atemstörungen, Dyspnoe und hochgradige Lungenblähung, mitunter auch Periodizität, sind ebenfalls Folge von Giften, die die nervöse Atemregulation beeinflussen. Für eine zentrale Wirkung des Toxins sprechen die Beobachtungen von Friedberger und Gröber, daß Trepanation und Vagusdurchschneidung das Auftreten der Lungenblähung verhindert. Dagegen nehmen allerdings Auer³¹⁾ und Biedl und Kraus³²⁾ eine periphere Ursache des Bronchialmuskelkrampfes an. Auch beim Menschen sind Atemstörungen im anaphylaktischen Anfall beobachtet, die für einen zentralen Angriffspunkt des Giftes sprechen (Cheyne-Stokes, Atempausen, Allard³³⁾). Daneben können wohl auch dyspnoische Zustände durch Schwellung der Luftwege (entsprechend der Urticaria der Haut) hervorgerufen werden. Den respiratorischen Gaswechsel fand Fr. Loening³⁴⁾ herabgesetzt.

Literatur zu VI.

- 1) Macewen, Pyogen. infect. dis. of the Brain. Glasgow 1893.
- 2) Gowers, Diseases of the brain. London 1885.
- 3) Leyden u. Goldscheider, Nothnagels Handb. 1897. X.
- 4) L. Bruns, Geschwülste des Nervensyst. Berlin 1897.
- 5) Oppenheim, Lehrb. d. Nervenhe. 5. Aufl. 1908.
- 6) Petersen, Deutsche med. Wochenschr. 1877.
- 7) Weckerling, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1877. XIX.

- 8) **Erb**, Berliner klin. Wochenschr. 1884. S. 443.
- 9) **Buch**, Berliner klin. Wochenschr. 1883. Nr. 23. 33.
- 10) **Filehne**, Habil. Schrift. Erlangen 1874; Berliner klin. Wochenschr. 1874.
- 10a) — Zeitschr. f. klin. Med. 1881. II.
- 11) **O. Rosenbach**, Zeitschr. f. klin. Med. 1880. I.
- 11a) — Realenzyklopädie (Artikel Cheyne-Stokessche Atmung).
- 12) **Ziertmann**, Münchner med. Wochenschr. 1894. Nr. 38. 39.
- 13) **Forschbach u. Bittorf**, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 25.
- 14) **O. Bruns**, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909. VII.
- 15) **Hasselbalch**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. XCIII.
- 16) **Hofbauer**, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 1909. IV.
- 17) **Pal**, Zeitschr. f. Heilk. Neue Folge. XXVIII.
- 17a) — Wiener med. Wochenschr. 1906.
- 18) **Curschmann**, Münchner med. Wochenschr. 1903. Nr. 7.
- 19) **Binswanger**, Nothnagels Handb. 1904. XII 1, 2.
- 20) **Loewy**, Berliner klin. Wochenschr. 1891.
- 21) **Unverricht**, Zentralbl. f. inn. Med. 1888 u. 1892.
- 22) **Gowers**, Handb. d. Nervenkrankh. Übers. v. Grube. Bonn 1892.
- 23) **Bernhardt**, Nothnagels Handb. 1895. XI, 1.
- 24) **C. Gerhardt**, Berliner klin. Wochenschr. 1893.
- 25) **Lewinski**, Med. Klinik. 1908. Nr. 37.
- 26) **Fuchs**, Festschr. f. Rosenthal. 1906.
- 27) **Eppinger u. Heß**, Wiener klin. Wochenschr. 1909.
- 28) **Jacobj u. C. Roemer**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. LXVI.
- 29) **Wellmann**, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911. CIII.
- 30) **Friedberger u. Gröber**, Z. f. Immunitätsf. 1911. IX.
- 31) **Auer**, Journ. of exper. Medic. 1910. XII.
- 32) **Biedl u. Kraus** zit. n. **Friedberger**, Deutsche Klinik. 1911. XIII.
- 33) **Allard**, Berl. kl. Wochenschr. 1911. Nr. 3.
- 34) **Fr. Loening**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. LXVI.

Sachregister.

- Absperrung der Blutzufuhr, Folgen ders., 414.
Aceton im Blut 24.
Acidophile Leukocyten 153.
Adams-Stokesscher Symptomenkomplex 609.
Addison-Koma, Atemstörungen bei 617.
Adrenalin, Wirkung auf die Gefäße 242.
Adrenalingehalt des Blutes 23.
Adventitialzellen der Kapillaren 163. 226.
Agglutination der roten Blutkörperchen 82.
— — — — durch Pflanzengifte 83.
Akklimatisation im Höhenklima 563.
Aktive Hyperämie 247.
Albumosegehalt des Blutes 21.
Aleukämische Erkrankungen 199.
— Lymphomatose 193. 199.
— Myelosen 199.
Alkaleszenz des Blutes 19.
Alteration der Gefäßwand bei Entzündung 258. 413.
Alveolare Sauerstoffspannung, Regulierung derselben 560.
Alveolarluft, Zusammensetzung 485.
Ammoniakgehalt des Blutes 23.
Anaemia pseudoleukaemica infantum 136.
— splenica 137.
Anämie, Atemstörungen bei 612.
— lokale 218. 230.
— — durch Arterienverschluß 236.
— — — Kälte 240.
— aplastische 98. 131.
— asthenische 131.
— kollaterale 236.
— Einteilung 116.
— primäre 116. 117.
— sekundäre 116. 117.
— bei Inanition 118.
— paralytische 236.
— Zirkulation bei 119.
Anämie des Gehirns 233.
— — — bei Herzschwäche 235.
— Ursachen 116.
— extramedulläre Erythropoese bei 96.
— idiopathische 124.
— essentielle 124.
— nach Blutverlusten 120.
— angiospastische 240. 243.
— durch Ankylostoma 125.
— Oxydation bei 119.
— Regeneration der Blutkörperchen bei 121.
— weiße Blutkörperchen bei 133.
— durch Kompression 234.
— osteosklerotische 97. 132.
— posthämorrhagische 120.
— progressive 321.
— Blutungen bei 321.
— toxische 122.
Anämie, perniziöse, 11. 74. 124.
— — Sektionsbefund 127.
— — Knochenmark bei 127.
— — Transfusion bei 131.
— — durch Bothriocephalus latus 128.
— — bei anderen Darmparasiten 129.
— — Megaloblasten 62.
— — Hämosiderose bei 124.
— — toxogener Ursprung 126.
— — Blutbefund 126.
— — Verlauf und Ausgänge 127.
— — bei Magen-Darmleiden 129.
— — durch Blutgifte 130.
— — Übergang in Leukämie 134.
Anämische Teile, Eigenschaften 231.
Anämischer Infarkt 238.
Anaphylaktischer Shock, Atemstörungen 624.
Anaphylaxie 252.
Anasarka 342.
Angio-neurotische Ödeme 404.

Angiospastische Anämie 243.
 Anhydraemia 12.
 Anisocytose 62.
 Ankylostoma, Anämie durch 125.
 Ansaugung des Blutes nach dem Thorax 524.
 Antithrombin 44.
 Aorta, Weite 229.
 — -ZerreiBung 285.
 Aplastische Leukämie 181.
 Apnoe 463.
 Arrosion von Arterien, Blutung durch 286.
 — von Venen 289.
 — peptische 291.
 Arterielle Blutung 285.
 — Hyperämie 247.
 — — Eigenschaften 247.
 Arterieller Blutdruck bei Pneumothorax 593.
 Arterien, Dehnbarkeit 228.
 — Elastizität 228.
 — Kohäsion 228.
 — kollaterale 264.
 — Erweiterung durch Wärme 253.
 — Hypertrophie der Media 230.
 — Kontraktion im Fieberfrost 243.
 — — durch Kälte 240.
 — — — Elektrizität 242.
 — Sklerose der 229.
 Aschenbestandteile des Blutes 28.
 Ascites 342.
 — chylosus 403. 440.
 — adiposus 440.
 Ascitesflüssigkeit, Gehalt an Serumalbumin, Globulin, Mukoid 438.
 — osmotische Eigenschaften 447.
 Asphyxie 474.
 — akute 476. 569.
 — — langsame 476.
 — lokale 244.
 Asthma bronchiale 576.
 — dyspepticum 603. 623.
 — kardiales, Entstehung und Symptome 609.
 — reflektorische Auslösung durch toxische Produkte 603.
 — bei Schwangerschaft 603.
 — sexuelle 603.
 — uraemicum 603. 618.
 — uterinum 603.
 — verminosum 603.
 Asthmatischer Anfall, Lungenblähung bei 577.

Atelektase durch Verschluß eines Bronchus 573.
 Atelektase, Wirkung auf die Atmung 584.
 Atem, automatische Impulse 459.
 Atemanstrengung 496.
 Atembewegungen, Einfluß auf den Blutzufluß zum Herzen 524.
 — bei Erstickung 474.
 — konkomitierende 508.
 Atemfrequenz 488.
 — Zunahme 490.
 Atemgröße 485.
 — bei Emphysem 581.
 — — Lungenkrankheit 487.
 Atemlähmung durch Zerstörung des Atemzentrums 620.
 Atemmuskeln, auxiliäre 497.
 — Erkrankungen der 624.
 Atemmuskulatur, Tonus der 498.
 Atemreflexe 461. 462.
 Atemreiz durch Sauerstoffabnahme 466.
 — — Kohlensäureüberladung 466.
 Atemreize, normale 459. 464.
 Atemstillstand, expiratorischer 548.
 Atemstörung bei Erkrankungen der Atemmuskeln 624.
 — — Herzkranken, Kompensation ders. 607.
 Atemstörungen bei Adams-Stokesschem Symptomenkomplex 609.
 — bei Addison-Koma 617.
 — bei Anämie 612.
 — im anaphylaktischen Shock 624.
 — durch Änderung des Blutes 611.
 — bei vermindertem Blutzufluß 608.
 — bei chemischer Veränderung des Häoglobins 613.
 — — coma diabeticum 616.
 — — Fieber 615.
 — — akuten Herzerkrankungen 609.
 — — Hyperthermie 615.
 — — Hysterie 622.
 — — Lungenembolie 608.
 — — Morbus Basedowii 618.
 — durch nervöse und psychische Erkrankungen 621.
 — bei Phrenicuslähmung 623.
 — — Pleuraexsudaten 586.
 — — Urämie 617.
 — — Vagusneurosen 623.
 — — Vergiftungen 618.
 Atemtiefe 488.
 Atemzentra, Automatie 460.
 — bulbäre 458.

- Atemzentra, spinale 458.
- zerebrale 458.
- herabgesetzte Erregbarkeit der 493.
- Atmen, periodisches 492.
- Atmung, abdominale, Verstärkung ders. 514.
- Atmung bei Asthma 576.
- — Aufstieg in große Höhen 561.
- — Ausdehnung des Abdomens 601.
- chemische Selbststeuerung 464.
- bei Coma diabeticum 616.
- Einfluß der Kohlensäure auf die 566.
- bei Erhöhung des Luftdrucks 557.
- giftiger Gase 566.
- indifferenter Gase 565.
- irrespirabler Gase 565.
- in verdünnter Luft 467.
- mechanische Selbststeuerung 461.
- Pathologie der 456.
- physikalische Einflüsse auf die 469.
- bei Pneumothorax 591.
- Regulation 456.
- — durch chemische Wirkungen 463.
- respirabler Gase 566.
- Rhythmus 492.
- in sauerstoffarmer Luft 555.
- bei schmerzhaften Erkrankungen der Bauchhöhle 601.
- — Stenose der Luftwege 571.
- Störungen, Stromgeschwindigkeit des Blutes bei 522.
- Störungen bei Zirkulationsstörungen 604.
- Veränderung derselben bei Lungentuberkulose 582.
- thorakale, Verstärkung derselben 511.
- Atmungsform 509.
- Atmungsinsuffizienz, absolute 478.
- Kompensationsmittel 482.
- Kohlensäureanhäufung, bei derselben 474.
- relative 479.
- respiratorischer Koeffizient bei 476.
- Sauerstoffmangel bei derselben 473.
- Atmungskräfte 496.
- Atmungsluft, Änderung der 554.
- chemische Zusammensetzung derselben 554.
- Menge 485.
- korpuskuläre Beimengungen 566.
- Schwankung des Sauerstoffgehalts 554.
- Atmungsorgane, Schutzvorrichtungen der 546.
- Atmungstypus, abdominaler 509.
- kostaler 509.
- thorakaler 509.
- Atrophie des Knochenmarks bei Benzolvergiftung 186.
- Ausdehnung der Lungen bei Inspiration 506.
- Autointoxikationen, Blutungen bei 320.
- Autolyse durch Leukocyten 157.
- Autolysine 81.
- Automatie der Atemzentren 460.
- Auxiliäre Atemmuskeln 497.
- Expirationsmuskeln 508.
- Inspirationsmuskeln 503.
- Axonreflexe 220. 260.
- Azidität des Blutes, Wirkung auf die Atmung 468.
- Bantische Krankheit** 193.
- Basophile Granulation, Abstammung vom Kern 68.
- Leukocyten 153.
- Granulation der roten Blutkörperchen 60. 65.
- — bei Bothriocephalusanämie 65.
- — bei Bleivergiftung 66.
- — experimentell erzeugt 67.
- — im embryonalen Blut 67.
- Bathypnoe 489.
- Bergkrankheit 562.
- Biermersche Anämie 126. 127. 128. 136.
- Bilirubin 23.
- Biologie der weißen Blutkörperchen 152.
- Biotsches Atmen 492.
- Bleivergiftung, basophile Granulation 66.
- Blitzfiguren 255.
- Blut, Aceton 24.
- Adrenalingehalt 23.
- Albumosegehalt 21.
- Alkaleszenz 19.
- Ammoniakgehalt 23.
- Aschenbestandteile 28.
- Bilirubin 23.
- Charcot-Leydensche Kristalle 23.
- Chemie der Gerinnung 32.
- Chlorgehalt 28.
- Cholesterin 25.
- Cholin 23.
- Eigenschaften 33.
- Eisengehalt 29.
- Eiweißkörper 20.
- Erdalkalien 29.
- Färbeindex 70.
- Fermente 26.

- Blut, Fette 25.
- Gefrierpunkt 50.
- Gerinnung 32.
- gerinnungsfördernde Prozesse 44.
- gerinnungshemmende Prozesse 47.
- Glycerin 26.
- Hämoglobingehalt 69. 70.
- Harnsäure 22.
- Harnstoffgehalt 21.
- Viskosität 87.
- innere Reibung 87.
- Kohlehydrate 23.
- Kohlensäuregehalt 75.
- Lezithin 25.
- Methämoglobinbildung 75.
- Lackfarbe 77.
- nicht koagulable N-haltige Substanzen (Rest-N) 21.
- N-freie Substanzen 23.
- Organische Säuren 24.
- Phosphate 29.
- Quantitative Veränderungen 2.
- Sauerstoffgehalt 74.
- spezifisches Gewicht 17.
- Trockensubstanz 17.
- Urobilin 23.
- Wassergehalt 12. 17.
- Blutbeschaffenheit bei Chlorose 70.
- Blutbildende Organe, Bedeutung derselben 177.
- Verhalten bei Infektionen 177.
- Blutbildung, Steigerung im Höhenklima 109.
- Blutdruck, arterieller, bei Pneumothorax 593.
- Einfluß auf die Filtration 368.
- erhöhter bei Entzündung 444.
- Messung an der Schwimmhaut 445.
- Blutdrucksteigerung bei Entzündung 444.
- Blutgeleextrakt, gerinnungshemmende Wirkung 40.
- Blutfleckenkrankheiten 312.
- Blutgefäße, Innervation 218.
- Kontraktilität 218.
- Physikalische Eigenschaften 227.
- Blutgefäßsystem, Kapazität 396.
- Blutgerinnung bei Hämophilie 309.
- Blutgiftanämien, experimentelle 136.
- Blutgifte 63.
- Blutkapillaren, Weite der 364.
- Blutkörperchen, rote, Vermehrung bei Luftdruckverminderung 108.
- — Vermehrung im Höhenklima 106.
- — Regeneration bei Anämie 121. 123.
- Blutkörperchen, rote, Verminderung 115.
- — Ursachen der Regeneration 100.
- — Menge 103.
- — Zahl 101.
- — Vermehrung bei Vergiftungen 104.
- — — Eisen und Arsen 104.
- — — Stauungszuständen 104.
- — Agglutination 82.
- — — durch Pflanzengifte 83.
- — Vermehrung bei erhöhtem Blutdruck 102.
- — — vermehrter Konzentration 103.
- — Abschnürungsprodukte 64.
- — basophile Granulation 60. 65.
- — Diskoplasma 56.
- — Endosoma 57. 59.
- — Exoplasma 59.
- — Färbbarkeit 64.
- — Form und feinerer Bau 55. 56.
- — Tüpfelung bei Malaria 67.
- — endoglobuläre Körperchen 68.
- — Cabot-Schleipsche Ringe 68.
- — kernhaltige 68.
- — Größe 62.
- — hämoglobinämische Degeneration 63. 82.
- — Hämoglobingehalt 63.
- — lipoide Schicht 57.
- — Membran 57.
- — morphologisch-chemische Veränderungen 62.
- — nukleare Substanz 59.
- — Plasmahaut 57.
- — Polychromasie 64.
- — Sauerstoffzehrung 61.
- — Spongioplasma 56.
- — Stroma 57. 61.
- — vitale Färbung 60.
- — embryonale Entwicklung 91.
- — Diapedese der 302.
- — Regeneration 89.
- — — nach Blutverlusten 96.
- — Resistenz 83.
- — — bei Chlorose 84.
- — Resistenzerhöhung 85.
- — Resistenzverminderung 85.
- — Resistenz gegen Blutgifte 86.
- — Schatten 63.
- — Zerfall nach Austritt 327.
- weiße, Morphologie und Biologie 152.
- Blutkörpergifte 60.
- Blutkuchen 32.
- Blutlymphdrüsen 189.
- Blutlymphe 353.

Blutmenge 2.
 — bei Chlorose 71.
 — Bestimmungen der 3.
 Blutplättchen 35. 207.
 — Bedeutung für Immunität 212.
 — Herkunft von roten Blutkörperchen 210.
 — — — Knochenmark-Riesenzellen 211.
 — Zahl 208.
 — Zellnatur derselben 209.
 Blutung 280.
 — arterielle 285.
 — durch Arrosion 286.
 — bei Verschuß von Arterien 301.
 — venöse 288.
 — menstruale 304.
 Blutungen, kachektische 314.
 — kapilläre 289.
 — parenchymatöse 290.
 — traumatische 281.
 — spontane 282.
 — entzündliche 303.
 — durch Ansaugung 298.
 — bei Fettembolie 302.
 — — Scharlach 323.
 — — Masern 323.
 — — Typhus exanthematicus 323.
 — — Ileotyphus 323.
 — — septischer Infektion 323.
 — — Gelbfieber 325.
 — — Syphilis 325.
 — — Milzbrand 324.
 — — bei Pest 324.
 — — Anämie 321.
 — — Leukämie 320.
 — — Pocken 322.
 — durch Schlangengift 319.
 — aus den kleinen Gefäßen 289.
 Blutveränderung, leukämische 173.
 Blutverluste, Anämie 120.
 Blutverteilung, Störungen 218.
 Blutzellen, farblose, Herkunft 158.
 — Selbständigkeit der 2.
 Blutzufuß zum Herzen, Einfluß der Atembewegungen auf den 524.
 — zu den Lungen, Verminderung dess. 608.
 Blutzufuhr, Folgen der Absperrung der 414.
 — zu den Lungen 521.
 Bothriocephalus-Anämie 65. 128. 129.
 Bronchialasthma 576.
 Bronchialepithel, Flimmerbewegung desselben 547.
 Bronchiales Ödem 425.
 Bronchialmuskulatur, Kontraktion derselben 498.

Bronchialwandungen, Elastizität der 506.
 Bronchien, entzündliche Erkrankungen 575.
 — Verschuß und Verengerung 573.
 Bronchitis, Einfluß auf die Atmung 575.
 Brustwand, schmerzhaft Affektionen, Einfluß ders. auf die Atmung 597.
 Bulbäre Atemzentra 458.

Caissonkrankheit 558.

Capillaren, Durchlässigkeit der 357.

Caput Medusae 272.

Cephalhämatom 281.

Chemotaktische Reize bei Leukocytose 171.

Cheyne-Stokessches Atemphänomen 492.

— — — Atmen 495.

— — — Traubes Theorie 493.

— — — Rosenbachs Theorie 494.

— — — Filehnes Theorie 494.

— — — Atmung bei Morphinumintoxikation 621.

Chlorgehalt des Blutes 28.

Chloroleukosarkomatose 176.

Chlorom 175. 197.

Chlorose 10.

— Blutbeschaffenheit 70.

— Blutmenge 71.

— Ursache der 72.

Cholesterin im Blut 25.

Cholin 23.

Chylöser Ascites 403.

— Hydrothorax 403.

Chylus 353.

Chylusgefäßsystem 353.

Clasmatocten 163.

Cobralezithid 79.

Coma diabeticum, Einfluß auf Atmung 616.

Cyanose 478.

Dastre-Morats Gesetz 243. 245.

Degeneration, hämoglobinämische, der roten Blutkörperchen 63. 82.

Dermographia 251.

Diapedese der Erythrocyten 273. 283. 293. 302. 409.

Diäresis 283.

Diathese, hämorrhagische 305.

— angeborene 307.

— bei Vergiftungen 318.

— bei Blutkrankheiten 320.

— bei Infektionen 322.

Diffusion 378.

Diffusionspermeabilität 392.

Diffusionstafel 386.

Diffusionstheorie 376. 388.

- Dilatatoren 219.
 Dilatorische Hyperämie 248.
 Dilatation, starre, des Thorax 514.
 Diskoplasma 56.
 Druck, osmotischer, des Blutes 50. 378.
 Druckdifferenz zwischen Atmungsluft und Atmosphäre 565.
 Druckgefälle 362.
 — Schema für das — im Kapillargebiete 363.
 — Änderung durch Stauung 365.
 Dualistische Auffassung der Leukocyten 161.
 Durchlässigkeit der Kapillaren 357.
 — der Gefäßwand bei Hyperämie 416.
 Durchleitungsversuch an der Lunge 429.
 Durchschneidung des Halssympathikus, Folge derselben 405.
 Dyspnoe 479. 489.
 — expiratorische 520. 571.
 — — bei Asthma 520.
 — — — Lungenemphysem 520.
 — febrile 470.
 — inspiratorische 571.
 — — Ursachen der 519.
 — kardiale 605.
 — objektive 480.
 — subjektive 480.
 — Ursache derselben bei Pneumothorax 593.

 Eigenschaften des Blutes 33.
 Eisengehalt des Blutes 29.
 Eiweißgehalt der hydropischen Ergüsse 437.
 Eiweißkörper des Blutes 20.
 Ektasine 259.
 Elastizität der Arterien 228.
 — — der Bronchialwandungen 506.
 — der Lunge 498. 504.
 — — Thoraxwandungen 507.
 Elektive Eigenschaften der Kapillarwand 394.
 Elektrische Leitfähigkeit des Blutes 52.
 Elektrizität, Kontraktion der Arterien durch 240.
 — Hyperämie durch 255.
 Embolischer Infarkt 302.
 Embryonale Entwicklung der roten Blutkörperchen 91.
 — Leukocytenbildung 160.
 Emphysem, Atemgröße bei 581.
 — Einfluß auf die Zirkulation 581.
 — expiratorische Hilfsmuskeln bei 580.
 — substantielles 578.

 Emphysem, substantielles, Entstehung des-
 selben 578.
 — Thoraxbewegungen bei 580.
 — Veränderung der Knorpel bei 579.
 Encephalitis, hämorrhagische 301.
 Endarterien 236.
 — funktionelle 238.
 Endoglobuläre Körperchen 68.
 Endosoma 57. 59.
 Enteroptose, Tiefstand des Zwerchfells bei 602.
 Entkernung der Erythroblasten 89.
 Entzündliche Hyperämie 256.
 — — reflektorische Entstehung 260.
 — Blutungen 303.
 — Leukocytose 165.
 Entzündliches Lungenödem 427.
 — Ödem 415.
 Entzündung, erhöhter Blutdruck bei 444.
 Eosinophile Leukocyten 153.
 — Myelocyten 158.
 Eosinophilie, Vorkommen 167.
 Epithel der Lungenalveolen 428.
 Epithelien der serösen Häute 420.
 Erdalkalien des Blutes 29.
 Ergotin, Wirkung auf die Gefäße 243.
 Erkältung 245.
 Ernährungstranssudat 353.
 Erosionen, hämorrhagische 246.
 — peptische 246.
 Erstickung 474. 569.
 — Atembewegungen bei 474.
 — Expirationskrampf bei 474.
 — Herztätigkeit bei 475.
 — langsame 476.
 Erweichung, rote, des Gehirns 282.
 Erytheme 250.
 Erythrämie 7. 111.
 — Thrombose bei 113.
 — Gaswechsel bei 113.
 — bei Tuberkulose 114.
 — Milztumor bei 114.
 — Hyperplasie des Knochenmarks bei 114.
 Erythroblasten, amblychromatische 69.
 — trachychromatische 69.
 — Entkernung 89.
 Erythroblastisches Gewebe 184.
 Erythrocyten 55.
 — Diapedese der 273. 409.
 Erythrocytose 111.
 Erythropoese 73.
 — Pathologie 95.
 — extramedulläre bei Anämie 96.
 — — — Syphilis congen.

Erythropoese im Knochenmark 92.
 — der Milz 98.
 Essentielle Anämie 124.
 Esmarchsche Blutleere 234.
 Exoplasma 59.
 Expektorat, Mechanismus der 550.
 Expirationskrampf bei Erstickung 474.
 Expirationsmuskeln, auxiliäre 508.
 Expiratorische Dyspnoe 520. 571.
 — — bei Asthma 520.
 — — — Lungenemphysem 520.
 — Muskelkräfte 500. 507.
 Exspiratorischer Atemstillstand 548.
 Extramedulläre Erythropoese bei Anämie 96.
 — — — Syphilis congen. 97.
 — myeloide Herde, autochthone Entstehung 181.
 — — — bei Anämie 182. 185.
 — — — — Leukämie 182.
 — — — — Blutgiften 181. 185.
 Extrauterine Leukocytenbildung 160.
 Färbbarkeit der roten Blutkörperchen 64.
 Färbeindex 70.
 Färbung, vitale, der roten Blutkörperchen 60.
 Febrile Dyspnoe 470.
 Fermente des Blutes 26.
 — der Leukocyten 157.
 Fette im Blut 25.
 Fettembolie, Blutungen bei 302.
 Fettsäuren, Wirkung auf Hämolyse 79.
 Fetttransport bei Lipämie 217.
 Fibrin, Eigenschaften des 33.
 Fibrinogen 38.
 Fibrinogengehalt des Blutes 45.
 Fibrinogene Substanz 34.
 Fibrinoplastische Substanz 34.
 Fibrinferment 34.
 Filtration der Lymphe 355.
 — Einfluß des Blutdrucks 358.
 — — der Filtrationsfläche 358.
 — — der Gewebespannung 373.
 — — — Stauung 369.
 — — — Viskosität 369.
 — der Lymphe, schematischer Apparat zur Darstellung der 358.
 Filtrationsfläche, Einfluß auf die Filtration 368.
 Filtrationspermeabilität 392.
 Filtrationstheorie 356. 388.
 Flimmerbewegung des Bronchialepithels 547.

Fluxion, kollaterale 262.
 Fluxionäre Hyperämie 247.
 Frostgangrän 241.
 Funktion der Lunge, sekretorische 538.
 Funktionelle Endarterien 238.
 Gallensaure Salze, gerinnungshemmende Wirkung der 47.
 Gallertmark 183.
 Gangrän, neurotische 249.
 — spontane, durch Arterienverschluß 240.
 — symmetrische 244.
 Gasaustausch in den Lungen 533.
 — zwischen Blut und Körpergewebe 539.
 — zwischen Blutplasma und Alveolarluft 535.
 Gaswechsel, respiratorischer 483.
 — — bei Tuberkulose 583.
 — bei Erythrämie 113.
 Gefäßnerven, Tonus 219.
 — Arterien 219.
 — histologischer Nachweis 219. 221.
 — Konstriktoren 219.
 — Dilatatoren 219.
 — Zentren derselben 219.
 — autonome Systeme Langleys 219.
 Gefäßtonus 220.
 Gefrierpunkt des Blutes 50.
 — — bei Nierenkrankheiten 51.
 Gefrierpunktserniedrigung tierischer Flüssigkeiten 383. 439.
 Gehirn, Blutgehalt 233.
 — Anämie bei Herzschwäche 235.
 — rote Erweichung des 282.
 — subarachnoideale Räume 223.
 — Volumen und Gewicht 223.
 Gehirnarterien, Verzweigung 237.
 Gehirn-Zirkulation 222.
 Gehirngefäße, Blutgehalt 223.
 — Zentra der Vasomotoren 224.
 — Innervation 222.
 Gehirnödem 433.
 Gelbfieber, Blutungen bei 325.
 Gelenkaffektionen der Hämophilen 311.
 Gelenkblutungen bei Hämophilie 311.
 — — Purpura 316.
 Gelenklymphe 435.
 Gemischtzellige Leukämie 173.
 Gerinnung des Blutes 32.
 — — — Chemie 32.
 — — — Wirkung des Schlangengifts auf die 46.
 — Einfluß der Kalksalze 35.
 Gerinnungsfördernde Prozesse 44.

- Gerinnungshemmende Prozesse 47.
 Gerinnungshemmung durch Pepton 40. 49.
 — bei Phosphorvergiftung 50.
 — durch Blutegelextrakt 40.
 Gerinnung, Pathologie 43.
 — Verhinderung 39.
 Gewebeflüssigkeit 353. 354.
 Gewebesaft 353.
 Gewebespannung 364.
 Gewebsasphyxie 277.
 Gewicht, spezifisches, des Blutes 17.
 Gifte, hämolytische 78.
 Gigantocyten 62.
 Gleichgewichtslage des Thorax 497. 498.
 Glottisverschluß, reflektorischer 548.
 Glycerin im Blut 26.
 Granulation, basophile, der roten Blutkörperchen 60. 65. 168.
 — — bei Bothriocephalus-Anämie 65.
 — — bei Bleivergiftung 66.
 — — experimentell erzeugt 67.
 — — im embryonalen Blut 67.
 Größe der roten Blutkörperchen 62.

Halssympathikus, Folge der Durchschneidung des 405.
 Hämagglutination 82.
 Hämagglutinine 83.
 Hämathidrosis 306.
 Hämatoblasten 207.
 Hämatoidin 327.
 Hämatome, traumatische 281.
 Hämatoporphyrin 76.
 Hämoglobin, Sauerstoffkapazität des 532.
 Hämoglobinämie 74.
 Hämoglobinämische Degeneration der roten Blutkörperchen 63. 82.
 Hämoglobingehalt des Blutes 69.
 — — — Verminderung 70.
 — — — Vermehrung 73.
 — der roten Blutkörperchen 63.
 — Zunahme bei Dyspnoe 530.
 — — — — bei Verdünnung der Luft 530.
 Hämoglobinurie, paroxysmale 74. 81.
 Hämokonien 215.
 Hämolymphdrüsen 189.
 Hämolyse 76.
 — durch physikalisch-chemische Ursachen 77.
 — durch Saponine 78.
 — — Schlangengifte 78.
 — — Fettsäuren 79.
 — — Seifen 79.
 — — verschiedene Blutgifte 80.

 Hämolyse durch Bakterien 80.
 — — Immunsera 81.
 — — Galle 82.
 Hämolytische Gifte 78.
 Hämolytischer Ikterus 82.
 Hämophilie 48. 307.
 — Blutgerinnung bei 45. 309.
 — Gelenkblutungen bei 311.
 Hämorrhagie 218. 280.
 — neurotische 304.
 Hämorrhagine 319.
 Hämorrhagische Diathese s. Diathese.
 — Encephalitis 301.
 — Erosionen 246.
 — — des Magens 291.
 — Infektion 325.
 — Nekrosen der Leber bei Eklampsie 240. 303.
 Hämorrhagischer Infarkt der Lungen 279.
 — — des Darmes 280.
 Hämorrhagische Septikämie 326.
 Hämosiderin 327.
 Hämosiderose bei perniziöser Anämie 124.
 Harnsäure im Blut 22.
 Harnstoffgehalt des Blutes 21.
 Hauterytheme 250.
 Hepatothrombin 42.
 Herzarterien, Verzweigung 237.
 Herzruptur 284.
 Herztätigkeit bei Erstickung 475.
 Hirnarterien-Zerreißung 286.
 Hirnödem 431.
 — bei Embolie, Thrombose 434.
 Hisscher Raum 432.
 Histogenese der Leukämie 191.
 Höhenklima, Einfluß desselben 562.
 — Vermehrung der roten Blutkörperchen 105. 530. 564.
 — Steigerung der Blutbildung 109.
 — Einfluß auf Hämoglobingehalt 110.
 Hormone 348.
 Humor aqueus 435.
 Husten 549.
 — Schädigung des Organismus durch 552.
 — Zerreißung des Lungengewebes durch 552.
 Hustenreflex, verschiedene Auslösung desselben 549.
 Hustenreiz, Steigerung und Verminderung 551.
 Hydrämie 13.
 Hydrämisches Ödem 413.
 Hydrocephalus 342. 431. 434.

Hydrodiffusion zwischen Blut und Gewebe 385.
 Hydropische Ergüsse, Beschaffenheit 434.
 — — Eiweißgehalt 437.
 Hydrops 342.
 — adiposus 440.
 — chylosus 440.
 — der Höhlen 419.
 — inflammatorius 420. 424.
 — kachecticus 417.
 — toxischer 417.
 — ex vacuo 423. 424.
 Hydrothorax, chylöser 403.
 — Resorption durch Blutgefäße 448.
 Hyperämie 218. 246.
 — arterielle, Eigenschaften der Teile 247.
 — Durchlässigkeit der Gefäßwand bei 416.
 — entzündliche, reflektorische Entstehung 260.
 — entzündliche 256.
 — aktive 247.
 — reaktive 258.
 — kollaterale 261.
 — paralytische 270.
 — passive 268.
 — reflektorische 251.
 — sekundäre (postanämische) 262.
 — neurotische 248.
 — neuroparalytische 248.
 — irritative 249.
 — durch Kälte 254.
 — — Lichtwirkung 255.
 — — Elektrizität 255.
 — — Ansaugung 261.
 — — Verminderung des äußeren Druckes 261.
 — — thermische Ursachen 252.
 — — toxische Substanzen 251.
 Hyperglobulie 103.
 — bei Ballonfahrten 111.
 Hyperinose 45.
 Hyperplasie des Knochenmarks bei Erythrämie 114.
 Hyperpnoe 489.
 Hyperthermie, Atemstörungen bei 615.
 Hypertrophie der Media der Arterien 230.
 Hyperventilation der Lunge 487.
 Hypinose 45.
 Hypostase 270.

Idiopathische Anämie 124.
 Ikterus, hämolytischer 82.
 Ileotyphus, Blutungen bei 323.
 Indophenolreaktion der Leukocyten 157.

Infarkt, hämorrhagischer, der Lungen 279.
 — — des Darmes 280.
 — anämischer 238.
 — ischämischer 238.
 — embolischer 302.
 Infektion, hämorrhagische 325.
 Innervation der Blutgefäße 218. 399.
 — — Gehirngefäße 222.
 — — Venen 227.
 Inspirationsmuskeln, auxiliäre 503.
 Inspiratorische Dyspnoe 571.
 — — Ursachen der 519.
 — Einwirkung des Thorax 500.
 Inspissatio sanguinis 12.
 Insuffizienz der Lymphgefäße 442.
 Interstitielles Lungenemphysem 552.
 — Ödem der Lungen 425.
 Intrapulmonaler Druck 505.
 — — Einfluß auf den Lungenkreislauf
 — — Messungen des 504.
 — — Wirkung auf den kleinen Kreislauf 529.
 Intrathorakaler Druck, inspiratorische Verminderung 525.

Jodophilie der Leukocyten 155.
 Irritative Hyperämie 249.
 Ischämie 230.
 — lokale 243.
 Ischämischer Infarkt 238.
 Isolysine 81.
 Isotonische Koeffizienten 380.

Kachektische Blutungen 314.
 — Leukocytose 167.
 Kachektischer Hydrops 417.
 Kala-Azar 193.
 Kalksalze, Einfluß auf die Gerinnung 35.
 Kälte, Kontraktion der Arterien durch 240.
 Kapazität des Blutgefäßsystems 396.
 — der Lungengefäße, respiratorische Schwankungen 526.
 Kapilläre Blutungen 289.
 Kapillaren, Endothelialzellen der 226.
 — Kontraktilität derselben 225. 398.
 Kapillargifte 318.
 Kapillarpuls 409. 443.
 Kapillarwand, Bau der 391.
 — Bedeutung für die Transsudation 390.
 — elektive Eigenschaften ders. 394.
 — Membranfunktion der 407.
 Kardiale Dyspnoe 605.
 Kienböcksches Phänomen 513.

- Knochenmark, Atrophie bei Benzolvergiftung 185.
 Knochenmarks-Riesenzellen 160. 177. 211.
 Koagulationsnekrose 240.
 Koagulations-Stase 274.
 Koaguline 49.
 Kochsalzinfusion bei Verblutung 233.
 Koeffizienten, isotonische 380.
 Kohlehydrate im Blut 23.
 Kohlenoxydgas, Vergiftung durch 566.
 Kohlenoxyd-Hämoglobin 76.
 Kohlensäure, Einfluß der — auf die Atmung 566.
 Kohlensäuregehalt des Blutes 75.
 Kollateralkreislauf 264.
 — bei Verschuß der Aorta 264.
 — mechanische Entstehung 265.
 — nervöse Einwirkung 257.
 Kollateral-Venen 271.
 Kollaterale Anämie 236.
 — Arterien 264.
 — Fluxion 262.
 — Hyperämie 261.
 Kolloidalstruktur der Kapillarwand 393.
 Kongestine 252.
 Kongestion, aktive 248.
 — passive 268.
 Konkotierende Atembewegungen 508.
 Konstriktoren 219.
 Kontraktilität der Blutgefäße 218.
 — der Kapillaren 398.
 — der Venen 227.
 Kontraktion der Arterien durch Kälte 240.
 — — — — Elektrizität 242.
 — — — im Fieberfrost 243.
 — portmortale der Arterien 225.
 Konzentration, molekulare, des Blutes beim Ertrinkungstode 52.
 Körnchen, plasmatische 65.
 Körperflüssigkeiten, Gefrierpunkts-Erniedrigung von 439.
 Korrelationen, chemische, Bedeutung für die Atmung 469.
 Kristalle, Charcot-Leydensch, im Blut 23.
 Kyphoskoliose, Bedeutung ders. für die Atmung 595.
 Labyrinthwasser 435.
 Lackfarbe des Blutes 77.
 Lecithin im Blut 25.
 Leitfähigkeit, elektrische, des Blutes 52.
 — der Lösungen 382.
 Leukämie, myeloblastische 194. 195.
 — lymphoblastische 194.
 Leukämie, akute 134. 195. 321.
 — — myelogene 174.
 — gemischte 191.
 — Histogenese 190. 193.
 — myelogene 173. 190.
 — myeloide 173.
 — myeloische 173. 190.
 — gemischtzellige 173.
 — lienale 190.
 — lymphatische 174. 190. 196. 321.
 — aplastische 181.
 — Blutungen bei 320.
 — Ursache 195.
 Leukämische Blutveränderung 173.
 — Erkrankungen 189.
 — Myelosen 189.
 Leukanämie 132. 134. 176.
 Leukoblastisches Gewebe 186.
 — — Proliferation 187.
 Leukocyten, mononukleäre 152.
 — neutrophile 153.
 — polynukleäre 153.
 — eosinophile 153.
 — acidophile 153.
 — basophile 153.
 — Jod-Reaktion 156.
 — Zahl im Blute 164.
 — dualistische Auffassung 161.
 — unitarische Auffassung 161.
 — Oxydasereaktion 157.
 — Randstellung der 258.
 Leukocytenbildung, embryonale 160.
 — extrauterine 160.
 Leukocytenfermente 157.
 Leukocytengranula 153. 154.
 — Spezifität 155.
 Leukocytoide Zellen 163.
 Leukocytose 164.
 — physiologische 164.
 — pathologische 164. 165.
 — Chemotaktische Reize bei 171.
 — Entstehung 169.
 — kachektische 167.
 — bei Entzündungen 165.
 — — Vergiftungen 165.
 — — Blutverlusten 166.
 — toxische 166.
 Leukopenie 164. 168.
 — Entstehung 172.
 Leukosarkomatose 176. 196.
 Leukothrombin 42.
 Lienale Leukämie 190.
 Lipämie 25. 215.
 — bei Diabetes 216.

Lipämie, Fettransport bei 217.
 Lipoidämie 216.
 Lipoide Schicht der roten Blutkörperchen 57.
 Littensches Zwerchfellphänomen 501.
 Lösungsstrom 378.
 Luftdruck, Erniedrigung desselben 559.
 — mechanische Folgen bei Erhöhung desselben 557.
 — — — Verminderung desselben 557.
 Luftverdünnung, Änderung des Kreislaufes bei 561.
 Luftwege, Erkrankungen der 510).
 Luftwege, Verengerungen der 570.
 — plötzlicher Verschuß der 510).
 Lunge, Ausdehnung der 508.
 — Elastizität der 498. 504.
 — Mittelkapazität der 515.
 Lungenalveolen, Epithel der 428.
 Lungenarterien, Verzweigung 238.
 Lungenblähung, akute, bei Asthma 577.
 Lungenembolie, Atemstörungen bei 608.
 Lungenemphysem, interstitielles 552.
 Lungengefäße, respiratorische Schwankungen der Kapazität der 520.
 Lungenkreislauf, Einfluß des intrapulmonalen Druckes auf den 528.
 Lungenödem 422. 424. 609.
 — akutes 300.
 — entzündliches 427.
 — Ursachen dess. 425.
 Lungenschwellung 426.
 Lungenstarre, v. Baschke 518. 426.
 — bei Lungenstauung 606.
 Lungentonus, vitaler 498.
 Lungentuberkulose, Veränderung der Atmung 582.
 Lymphagoga I. Ordnung 375.
 — II. Ordnung 376.
 Lymphatische Leukämie 174. 190. 196. 321.
 — Pseudoleukämie 191.
 Lymphatisches Gewebe 161. 179. 187.
 Lymphbahn 343.
 — Schema der 371.
 — — — im Gewebe 371.
 Lymphbildung, normale 355.
 Lymphbildungstheorien, Kritik der 386.
 Lymphdrüsen-Erkrankung 403.
 Lymphe 353, 354.
 Lymphgefäße, Bau der 344.
 — Beziehungen zum Gewebe 349.
 — Insuffizienz 442.
 Lymphherzen 401.

Lymphkapillaren 351.
 Lymphoblasten 159. 174.
 Lymphoblastenleukämie 175. 194.
 Lymphocyten 152.
 — große 159.
 Lymphocytengranula 154.
 Lymphocytose 168.
 — bei Basedowscher Krankheit 168.
 Lymphogranulomatose 201.
 Lymphoide Umwandlung des Knochenmarks 179.
 Lymphom, malignes 201.
 Lymphomatose, aleukämische 193. 199.
 Lymphomatosen 189.
 Lymphorrhagie 403.
 Lymphosarkomatose 200.
 Lymphräume, perivaskuläre des Zentralnervensystems 349.
 Lymphströmung, Pathologie der 341.
 Lymphthromben 402.

Magengeschwür 246.
 Makrocyten 62.
 — bei Anämie 99.
 Makrophagen 157.
 Malignes Lymphom 201.
 Masern, Blutungen bei 323.
 Mastmyelocyten 158.
 Mastungslipämie 216.
 Mastzellen 153.
 Mastzellenleukämie 173.
 Mastzellenleukocytose 167.
 Mechanische Stase 271. 273.
 Mechanismus der Expektorations 550.
 Mediastinum, Erkrankungen dess., Einfluß auf die Atmung 595.
 Medulläre Pseudoleukämie 192.
 Megakaryocyten 177.
 Megaloblasten 69. 90.
 — bei Anämie 62. 99.
 Melaena 320.
 Megalocyten 62.
 Melaena neonatorum 292.
 Membran der roten Blutkörperchen 57.
 Membrana hyaloidea 226.
 — limitans gliae 431.
 Membranen, semipermeable 379.
 Membranfunktion der Kapillarwand 407.
 Menstruale Blutung 304.
 Menstruation, vikariierende 304.
 Metaplasie, myeloide 180. 181.
 Metathrombin 37. 39.
 Methämoglobin-Bildung 75.
 Mikrocyten 62.

- Mikrophagen 157.
 Mikuliczsche Krankheit 192.
 Milzbrand, Blutungen bei 324.
 Milztumor bei Erythrämie 114.
 Mittelkapazität der Lunge 515.
 — — — Erhöhung bei Nervenreizen 516.
 — — — Erhöhung bei Lungenemphysem 517.
 — — —, Zunahme bei Herzkranken 518.
 Molekulare Konzentration der Ergüsse 439.
 Möller-Barlowsche Krankheit 314.
 Mononukleäre Leukocyten 152.
 Mononukleose 168.
 Morbilli haemorrhagici 323.
 Morbus Basedowii, Atemstörungen bei 618.
 — maculosus Werlhofii 314.
 Morphologie der weißen Blutkörperchen 152.
 Morphologisch-chemische Veränderungen der roten Blutkörperchen 62.
 Morvansche Krankheit 244.
 Muskelkräfte, expiratorische 500. 507.
 Myelämie 173.
 Myeloblasten 159.
 Myeloblastenleukämie 174. 175. 194.
 Myelocyten 158.
 — neutrophile 158.
 — eosinophile 158.
 Myelocytose 173.
 Myelogene Leukämie 173. 190.
 Myeloide Gewebe 179. 183.
 — Leukämie 173.
 — Metaplasie 180. 181.
 — Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen 179.
 Myeloische Leukämie 173. 190.
 Myeloisches Gewebe 161. 179. 183.
 Myelom 199.
 Myelosen, leukämische 189.
 — aleukämische 199.

N-freie Substanzen im Blut 23.
 N-haltige Substanzen, nicht koagulable 21.
 Nabelblutungen 326.
 Nasenschleimhaut, entzündliche Veränderungen ders. 569.
 Nebennieren-Hämatom 282.
 Nekrosen, hämorrhagische, der Leber bei Eklampsie 240. 303.
 Nervenreize, Wirkung auf die Atemzentra 460.
 Neuroglia, Bau der 431.
 Neuroparalytische Hyperämie 248.
 Neurosen, vasomotorische 244.
 Neurotische Gangrän 249.
 — Hämorrhagie 304.
 — Hyperämie 248.
 Neutrophile Leukocyten 153.
 — Myelocyten 158.
 Neutrophilie 165.
 Niesen 552.
 Normoblasten 69. 90.
 Normocyten 62.
 Nukleare Substanz der roten Blutkörperchen 59.

Ödem 342. 404.
 — angio-neurotisches 404.
 — bronchiales 425.
 — entzündliches 415.
 — hydrämisches 413.
 — der Lungen 424. 425.
 — nach Nervenreizung 406.
 — Veränderungen des Gewebes 418.
 Oikoid 56.
 Oligaemia 9.
 — sicca 12.
 Oligochromämie 70.
 Oligocythämie 115. 116.
 Oligoplasmie 13.
 Orthopnoe 504.
 Oslersche Krankheit 111.
 Osmotische Eigenschaften der Ascitesflüssigkeit 447.
 Osmotischer Druck des Blutes 50. 378.
 Osteoarthropathie pneumique 276.
 Osteoklerotische Anämie 97.
 Oxalatplasma 35.
 Oxydasereaktion 157. 158.
 Oxydation bei Anämie 119.

Pankreas-Blutung 306.
 Paralytische Anämie 236.
 — Hyperämie 270.
 Parenchymatöse Blutungen 290.
 Paroxysmale Hämoglobinurie 74.
 Passive Hyperämie 268.
 Pathologie der Atmung 456.
 — der Gerinnung des Blutes 43.
 — — Lymphströmung 341.
 Peliosis 315.
 — rheumatica 315.
 Peptische Arrosionen 291.
 — Erosionen 246.

- Pepton, gerinnungshemmende Wirkung 40. 49.
 Periodisches Atmen 492.
 Perivaskuläre Lymphräume des Zentralnervensystems 349.
 Perivaskulärer Raum 432.
 Perizelluläre Räume im Gehirn 432.
 Permeabilität der Kapillarwand verschiedener Gefäßbezirke 368.
 Perniziöse Anämie s. Anämie.
 Pest, Blutungen bei 324.
 Phagocytose der Leukocyten 157.
 Phlebektasis 271.
 Phosphate im Blut 29.
 Physostigmin 242.
 Placenta sanguinis 32.
 Plasmahaut der roten Blutkörperchen 57.
 Plasmatische Körnchen 65.
 Plasmazellen 160.
 — im Blute 176.
 Plasmom 201.
 Plasmozym 37.
 Plethora hydraemica 7.
 — polycythaemica 112.
 — serosa 6. 7.
 — vera 6.
 Pleura, Erkrankungen der, Einfluß derselben auf die Atmung 584. 594.
 Pleuraexsudate, Einfluß auf Atmung 587.
 — Einfluß auf Zirkulation 587.
 Pneumothorax, Druck im 589.
 — Einfluß auf die Atmung 587. 591.
 — Mechanismus der Entstehung 588.
 — Verhalten der Lunge bei 590.
 — Zusammensetzung der Luft bei 589.
 — paradoxe Zwerchiellkontraktion bei 513.
 Pocken, Blutungen bei 322.
 Poikilocytose bei perniziöser Anämie 62. 129.
 Polyblasten 163.
 Polycythaemia myelogenes oder megalo-splenica 7.
 — rubra 103. 532.
 — hypertonica 113.
 — s. a. Erythrämie.
 — bei Vergiftungen 104.
 — — Stauungszuständen 105.
 — — kongenitalen Herzfehlern 105.
 — mit Cyanose 111.
 — Störungen der Atmung bei 611.
 Polychromasie 64.
 Polyglobulie im Höhenklima 106. 531.
 — bei Zirkulationsstörungen 531.
 Polymorphkernige Leukocyten 153.
 Polypnoe 489.
 Posthämorrhagische Anämie 120.
 Postmortale Kontraktion der Arterien 225.
 Progressive Anämie 321.
 Proliferation des leukoblastischen Gewebes 187.
 Proteolytisches Ferment der Leukocyten 157. 158.
 Prothrombin 36.
 Pseudoanämie 10.
 Pseudoleukämie 133.
 — lymphatische 191.
 — medulläre 192.
 — lienale 193.
 Pseudo-Lymphocyten 160.
 Pulsatorische Bewegung in kleinen Gefäßen bei Stauung 272. 409.
 Purpura 312. 314.
 — haemorrhagica 315.
 — simplex 315.
 — fulminans 315.
 — abdominalis 315. 326.
 — leukaemica 321.
 — symptomatische 318.
 — variolosa 322.
 Randstellung der Leukocyten 258.
 Raynaudsche Krankheit 244. 404.
 Reaktive Hyperämie 258.
 Reflektorische Hyperämie 251.
 Regeneration der roten Blutkörperchen 89.
 — — — — nach Blutverlusten 96.
 — — — — Ursachen 100.
 — — — — bei Anämie 121. 123.
 Regulation der Atmung 456.
 Reserveluft 485.
 Residualluft 485.
 Resistenz der roten Blutkörperchen 83. 85.
 — — — — bei Chlorose 84.
 — — — — gegen Blutgifte 86.
 Resorption der Ergüsse 441.
 Respiratorische Oberfläche der Lunge 536.
 — — Beschränkung durch Lungenerkrankungen 582.
 Respiratorischer Gaswechsel bei Erkrankungen der Respirations- und Zirkulationsorgane 483.
 — Koeffizient bei Atmungsinsuffizienz 476.
 — Nutzeffekt 496.
 Retinablutungen 321.

- Rhythmus der Atmung 492.
 Ringblutungen des Gehirns 302. 321.
 Rippen, Hebung der 502.
 Röntgenstrahlen, Schwund der Lymphocyten 186.
 — Wirkung auf Milz und Knochenmark 194.
 Rücktranssudation 362. 364. 411. 412. 448.
- Saftbahnen, Silberimprägnation der 346.**
 Saftkanalsystem 345.
 Saftstrom, vasomotorische Regulierung 398. 399.
 Salze, gallensaure, gerinnungshemmende Wirkung 47.
 Saponine 78.
 Sauerbruchsche Kammer 505.
 Sauerstoffbedürfnis, Verringerung 482.
 Sauerstoffgehalt des Blutes 74.
 Sauerstoffkapazität des Hämoglobins 532.
 — — — bei Anämie 533. 613.
 — — — Einfluß der Kohlensäurespannung 539.
 — — — Einfluß der Alkaleszenz 540.
 Sauerstoffmangel, Stoffwechsel bei 477.
 Sauerstoffspannung, alveolare, Regulierung derselben 560.
 Sauerstoffzehrung der roten Blutkörperchen 61.
 Säuren, organische des Blutes 24.
 Scharlach, Blutungen bei 323.
 Schlangengift, Wirkung auf die Gerinnung des Blutes 46.
 — auf Hämolyse 79.
 Schleimabsonderung in den Luftwegen 546.
 Schutzvorrichtungen der Atmungsorgane 546.
 Schwangerschaftsleukocytose 165.
 Schwerkraft, Ursache venöser Stauung 269.
 Sekretionstheorie der Lymphbildung 374. 375. 387.
 Sekretorische Funktion der Lunge 538.
 Selbständigkeit der Blutzellen 2.
 Semipermeable Membranen 379.
 Septicämie, hämorrhagische 326.
 Septische Infektion, Blutungen bei 323.
 Serumkrankheit 252.
 Silberimprägnation der Saftbahnen 346.
 Sklerose der Arterien 229.
 Skorbut 312.
 — Ursachen 313.
 Spastische Anämie 240.
 Spezifizität der Leukocytengranula 155.
- Spinale Atemzentra 458.
 Splenomegalie 193. 203.
 Spongioplasma 56.
 Spontane Blutungen 282.
 Stase bei Entzündung 257. 259.
 Status lymphaticus 187.
 — thymicus 187.
 Stagnatio 270.
 Stase, 270. 271, 272.
 Stauung, venöse 269.
 — nach Arterienverschluß 277.
 — pulsatorische Bewegung in kleinen Gefäßen bei 272.
 — Veränderungen der Zirkulation bei 272.
 Stauungsblutungen 294.
 — bei Kompression des Rumpfes 295.
 Stauungshydrops 277. 424.
 Stauungshyperämie 268. 275.
 — Entstehung 269.
 Stauungsinduration 276.
 — der Lunge 606.
 Stauungsinfarkt 300.
 — des Gehirns 301.
 — — Darmes 301.
 Stauungsödem 268. 408.
 Stenose der Luftwege, Atmung bei 57.
 Stenonscher Versuch 239.
 Stoffwechsel bei Sauerstoffmangel 477.
 Störungen der Blutverteilung 218.
 Stroma der Blutkörperchen 57. 61.
 Stromgeschwindigkeit des Blutes bei Störungen der Atmung 522.
 Subarachnoidale Räume des Gehirns 223.
 Suprareninwirkung auf die Gefäße 242.
 Symmetrische Gangrän 244.
 Symptomatische Purpura 318.
 Synoviamucin 435.
 Syphilis haemorrhagica 325.
- Taches cérébrales 250.**
 Tachypnoe 489.
 — bei Herzkranken 607.
 Tardieusche Flecke bei Neugeborenen 298.
 Tetanus-Antitoxin 5.
 Thorakale Atmung, Verstärkung der 511.
 Thorax, Gleichgewichtslage des 497. 498.
 — inspiratorische Erweiterung des 500.
 — paralytisch-phthisischer, Entstehung und Bedeutung 596.
 — piriformis 512.
 — starre Dilation des 514.
 — vitale Ruhestellung des 497.
 Thoraxbewegungen bei Emphysem 580.

- Thoraxwandungen, Elastizität der 507.
 Thrombin 39.
 Thrombocyten 207. 212.
 Thrombogen 37. 39.
 Thrombokinasen 37. 39.
 Thrombose bei Erythrämie 113.
 Thrombosen bei Verbrennung 45.
 Tierische Flüssigkeiten, Gefrierpunktserniedrigung 383.
 Tonus 219. 220.
 — neuromuskulärer 221.
 — der Venen 227.
 — — Atemmuskulatur 498.
 — — Gefäße, Bedeutung für Blut- und Saftstrom 398.
 — — Lymphgefäße 401.
 „Toter Finger“ 243.
 Toxische Anämie bei Karzinom 116.
 — Anämien 122.
 Toxischer Hydrops 417.
 Toxogener Ursprung der perniziösen Anämie 126.
 Transsudat 353. 354.
 Transsudate, Zusammensetzung 436.
 Transsudation, Bedeutung der Kapillarmwand für die 390.
 Transsudationsschema nach Körner-Klomensiewicz 360.
 Transsudationstheorie 376.
 Transsudationsversuch am tierischen Gefäßsystem 371.
 Traumatische Blutungen 281.
 — Hämatome 281.
 Trockensubstanz des Blutes 17.
 Tuberkulose, Erythrämie bei 114.
 Tüpfelung der roten Blutkörperchen bei Malaria 67.
 Türkische Reizungsformen 159. 176.
 Typhus exanthematicus, Blutungen bei 323.

Unitarische Auffassung der Leukocyten 161. 162.
 Unterleibsorgane, Erkrankungen, Einfluß ders. auf die Atmung 601.
 Urämie, Atemstörungen bei 617.
 Urobilin 23.
 Urticaria nach Genuß von Erdbeeren usw. 251.
 — graphica 251.

Vaquezische Krankheit 111.
 Varicen, kollaterale, bei Pfortaderverschluß 272.
 Varicen, kollaterale, bei Verschluß der V. cava 272.
 Variola haemorrhagica 322.
 Vasodilatoren 399.
 Vasodilatine 252.
 Vasokonstriktoren 219. 399.
 Vasomotorenlähmung durch Toxine 248.
 Vasomotorische Neurosen 244.
 — Regulierung des Saftstromes 396. 399.
 Venen, Dehnbarkeit 230.
 — Elastizität 230.
 — Kontraktilität 227.
 — Innervation 227.
 — Tonus 227.
 Venöse Blutung 288.
 — Hyperämie 268.
 — Stauung nach Arterienverschluß 277.
 Ventilationsgröße 485.
 Verblutung, Folgen der 232.
 Verbrennung, Thrombosen bei 45.
 Verdauungsleukocytose 165.
 Verdauungslipämie 215.
 Vergiftung durch Kohlenoxyd 566.
 Verstopfungsblutungen 294.
 Vikariierende Menstruation 304.
 Virchow-Robinsche Räume 431.
 Viskosität des Blutes 87.
 — Einfluß auf Filtration 369.
 — der Ergüsse 440.
 Vitale Ruhestellung des Thorax 497.
 Vitaler Lungentonus 498.
 Vitalkapazität, Abnahme derselben bei Tuberkulose 583.
 — in der Höhe 563.
 — bei kardialer Dyspnoe 605.
 — bei Pleuraexsudaten 586.
 — bei Pneumothorax 592.
 Volumen pulmonum auctum 578.

Wärme-Polypnoe 470.
 Wassergehalt des Blutes 12. 17.
 Wassersucht 342. 404.
 Weite der Blutkapillaren 364.

Zellhydrops 419.
 Zellnatur der Blutplättchen 209.
 Zerebrale Atemzentra 458.
 Zerebrospinalflüssigkeit, Beschaffenheit 435.
 — Strömung 432.
 — Druck 433.
 Zirkulation bei Anämie 119.
 Zooid 56.

- Zwerchfell, Bewegungen des 501.
— Einfluß der Bauchorgane und der
 Körperlage auf das 503.
— Stand des 503.
— Stillstand dess. 511.
— Tiefstand desselben bei Asthma 512.
— — — — Emphysem 512.
— — — — Enteroptose 602.
Zwerchfellhochstand 603.
- Zwerchfellkrampf 511.
— klonischer 511.
— tonischer 511.
Zwerchfellskontraktion, paradoxe, bei
 Pneumothorax 513.
Zwerchfellslähmungen 511.
Zyanose 268.
Zymoplastische Substanzen 36.

Namenregister.

- Abderhalden** 48. 73. 107.
 108. 109. 110. 119. 530.
 531. 532.
Abel 80.
Abelous 469.
Abercrombie 223.
Abrahamson 532.
Abrami, P. 83.
Abrikossoff 199.
Achard, A. 26. 27. 211.
Acland 212.
Adam 88.
Adamkiewicz 432. 504.
Addis 310.
Addison 124.
Adie 380.
Adler 216.
Aducco 500. 510.
Äby 536.
Agasse-Lafont 66.
Ahlfeld 464.
Ahrens 562.
Aisark 106.
Albertis, de 104.
Albrecht, E. 55. 56. 90.
Albrecht, H. 324.
Allard 624.
Allen 494.
Allers 29.
Althann 223.
Amitin 254.
Anderwert 295.
Andral 13. 14. 124.
André 101.
Ansiaux 50. 318.
Anton 432. 433.
Araki 468. 477. 478. 560.
Argutinsky 209.
Armand 107. 108.
Arneth 66. 135. 166. 167.
Arnold, J. 56. 59. 64. 90. 154.
 158. 209. 210. 211. 238.
 293. 294. 347. 351.
Arnsperger 513. 583. 591.
Aron 96. 504. 506. 507. 532.
 550. 555. 557. 560. 564.
 580.
Arrhenius 382.
Arrigoni 60.
Arthus 35. 38. 39.
Aschenheim 165. 193.
Aschheim 89.
Aschoff 60. 98. 169. 173.
 177. 201. 209. 210. 212.
 256. 297. 298. 402. 557.
Ascoli 27. 81. 95. 169.
Asher 221. 363. 376. 387.
 411. 460.
Askanazy, M. 89. 92. 93. 96.
 97. 98. 128. 132. 180. 182.
 184. 186. 190. 301. 321.
Askanazy, S. 64. 65. 66. 67.
Assmann 97. 132. 183. 184.
 190.
Athanasiu 40. 41.
Aubertin 132. 173.
Auer 624.
Aufrecht 590.
Aulo 523.
Auspitz 295.
Avellani 130.
Aeyrand 211.
Azzurini 172.
Babes 285. 326.
Bach 157.
Bachmann 88.
Bacmeister 596.
Baglioni 460. 461. 465.
Bälz 325.
Bamberger, E. 276.
Bamberger, H. 73. 512.
 577.
Bancroft 227.
Bang 195.
Banti 134. 193.
Baradulin 60. 97.
Baraduc 17.
Barbéra 387.
Barcroft 110. 484.
Bard 70. 75. 529.
Bärensprung, v. 250.
Barié 618. 623.
Barkow 288.
Barlow 388.
Barral 26. 27.
Barrier 238.
Bartel 187. 546.
Bartelli 23.
Bartels 529. 587.
Barth 56.
Basch, v. 188. 426. 427. 518.
 563. 606. 610.
Batemann 315.
Bauer 83. 84. 86. 170.
 619.
Baumann 80.
Baumgarten, v. 81. 132. 190.
 307. 546.
Bay 286.
Bayer 82. 188.
Bayliß 219. 221. 223. 227.
 348.
Beau 501.
Beaujard 173.
Beale 221.
Béchamp 33.
Beck 9. 87. 88. 244. 440.
Becker 571. 572. 578.
Beckmann 383.

Beckton 154.
 Becquerel 17. 71.
 Bécère 574.
 Beer 576. 603.
 Beetmann 73.
 Behrend 325.
 Behrens 251.
 Behring, v. 4. 5. 6.
 Beldugin 166.
 Belke 135.
 Bence 87. 88. 105. 112. 114.
 531.
 Benda 159. 162.
 Bendele 504.
 Bendix 323.
 Benedicenti 425. 466.
 Beneke, F. W. 229.
 Beneke, R. 246. 282. 291.
 Bensaude 111.
 Bergel 157.
 Bergendal 501.
 Berger 225. 291.
 Berggrün 136.
 Bergkart 603.
 Bergmann 2. 3. 27.
 Bergmann 501.
 Bergmann, E. v. 319. 432.
 433.
 Bergmann, v. 523. 611. 612.
 Bergmann, G. v. 81. 113.
 Bernard, Cl. 24. 26. 219. 220.
 248. 401. 404.
 Bernhard 51.
 Bernhardt 512. 623.
 Bernheim 305.
 Bernoulli 565.
 Bernstein 220. 253. 464. 504.
 Berson 562.
 Bert, P. 106. 107. 401. 498.
 530. 557. 558. 559. 560.
 561. 562. 566.
 Bertelli 103. 167. 171. 172.
 Bertrand 168. 319.
 Besançon 70.
 Besser, v. 546.
 Bethe 221. 465. 466.
 Bettmann 100. 167.
 Bezzola 27.
 Bial 26.
 Biber 301.
 Bibergeil 60.
 Bichat 226.
 Bickel 52.
 Bie 105. 106.

Biedermann 375.
 Biedl 47. 49. 72. 169. 208.
 222. 225. 242. 252. 253.
 624.
 Bielonowsky 101.
 Bier 226. 232. 253. 261. 263.
 Bierfreund 121.
 Bierich 43. 45. 47. 48. 320.
 Biermer 74. 124. 130. 185.
 577. 578. 588. 622.
 Biernacki 9. 13. 18. 29. 71.
 103. 118.
 Biffi 23.
 Bignami 85.
 Binet 483.
 Bingel 135.
 Binswanger 622.
 Biot 492.
 Birch-Hirschfeld, F. V. 72.
 117. 124. 329. 579. 596.
 Birch-Hirschfeld, A. 225.
 Bircher 305.
 Birnbacher 364.
 Bischoff 2.
 Bittorf 27. 502. 514. 516. 517.
 518. 570. 571. 572. 573.
 574. 577. 579. 580. 581.
 582. 583. 586. 589. 591.
 592. 594. 596. 602. 603.
 604. 605. 606. 607. 616.
 617. 621. 622. 623.
 Bizzozero 35. 89. 90. 91. 92.
 94. 96. 207. 209. 210. 309.
 349.
 Blanchetière 23.
 Bleibtreu 216.
 Bloch 22. 65. 66. 90. 126.
 129. 130. 131.
 Blumenthal 97. 98. 99. 111.
 115. 112. 123. 131. 132.
 182. 185. 592. 593.
 Blunschy 87. 88.
 Boas 618. 623.
 Bock 24.
 Boggs 46. 49.
 Bohland 125.
 Boehm 80. 242. 619.
 Bohr 74. 75. 119. 465. 483.
 484. 485. 488. 490. 504.
 515. 516. 522. 527. 532.
 536. 538. 539. 555. 556.
 558. 566. 578. 581. 601.
 606. 607. 610.
 Bollinger 2. 3. 5. 7.

Boellke 65.
 Bondi 523.
 Boner 275.
 Boeniger 11.
 Boltenstern 46.
 Bondi 29. 104. 216. 613.
 Boeninger 25. 504. 505.
 Bonnaire 282. 326.
 Bonnet 55.
 Bönniger 499. 506.
 Bordet 49. 83.
 Boerhaave 256. 510.
 Borissowa 97.
 Bornstein 110. 111. 532.
 Boruttan 58. 461. 464. 467.
 Bosc 8. 9.
 Bostroem 250. 286.
 Botkin 170.
 Bottazzi 29. 50. 384.
 Bouchard 259. 286.
 Boukott 112.
 Boulud 24. 76.
 Bourret 67.
 Bousquet, J. 28.
 Bouveret 590.
 Bovaird 202.
 Bowman 346. 347.
 Boycott 4. 125. 559. 560.
 Boyer 244.
 Brand 384.
 Brandenburg 19. 125. 157.
 Brat 566.
 Brauer 504. 505. 506. 524.
 525. 528. 589. 590. 593.
 597.
 Braun 134.
 Braun, H. 242. 295. 297.
 Braeuning 215.
 Breisner 531.
 Bremer 59. 209. 210. 221.
 Bretin 578.
 Breuer 72. 112. 461. 491. 572.
 592. 622.
 Brieger 239.
 Brissaud 576.
 Brodersen 239.
 Brodie 88. 242. 498.
 Browicz 54.
 Browinski 23.
 Brown, J. Graham 225. 443.
 445.
 Brown-Séguard 238. 245. 463.
 Bruce 260.
 Bruck 577.

- Brücke, E. 33. 35. 38. 45.
 56. 77. 257. 274. 427. 550.
 308.
 Brügger 313.
 Brugh, van der 504. 507. 508.
 Brulé, M. 83.
 Bruns, L. 621.
 Bruns, O. 516. 526. 565. 571.
 572. 574. 576. 577. 578.
 579. 580. 581. 589. 590.
 591. 592. 593. 594. 603.
 604. 608. 610. 621.
 Bruns, P. 234.
 Brussand 84.
 Bryson 618.
 Bub, G. 83.
 Buch 621.
 Buchanan 34. 155.
 Buchheim 275.
 Budge 260. 462. 549.
 Büdingen 590. 592.
 Bühler 168.
 Bunge 107. 119. 531.
 Bunting 212.
 Bunzel 470.
 Burckhardt 20.
 Burdach, E. 253.
 Burdon-Sanderson 33.
 Burian 165.
 Bürker 45. 108. 208. 211.
 Burrows 223.
 Burton 88.
 Busse 166. 285.
 Butterfield 74. 159. 175. 190.
 613.
 Bychowski 295.
 Bylina 348.
 Bystrenine 253.
 Cabot 68. 127.
 Cahen 244.
 Cajal y, Ramón 221.
 Calagureanu 84.
 Calham 208.
 Calmette 46. 79. 319.
 Calvert 547.
 Campbell 107.
 Camus 87.
 Cantacuzène 101.
 Capaldi 25.
 Capelli 29.
 Capps 103.
 Carducci 134. 135. 176.
 Caro 168.
 Carozzi 66.
 Carrara 52.
 Carlier 34.
 Carnot 101.
 Carrière 326.
 Carslaw 184. 185.
 Caruso 130.
 Carvalho 40. 41.
 Casagrande 80.
 Caspari 109. 562. 563.
 Casper 298.
 Cassirer 244. 245.
 Castellino 26. 56. 64.
 Cavazzani 26. 435.
 Cecconi 52.
 Ceci 326.
 Ceelen 303.
 Cervello 569.
 Cesaris-Demel 60. 156. 207.
 208.
 Chanel 84.
 Changeux 470.
 Chantemesse 46. 323.
 Charcot 237. 286. 622.
 Charleton 130.
 Charrin 243. 244. 259.
 Chauffard 60.
 Chevallier 322.
 Chevrel 213.
 Cheyne 492. 608. 624.
 Chiari 193. 197. 246. 407.
 Chiarolanza 12. 156.
 Chodat 157.
 Christea 49.
 Chrzonszczewsky 347.
 Chvostek 85. 87. 473. 483.
 616. 617.
 Clairmont 80.
 Claisse 324.
 Claude 23. 47.
 Clerc 26. 27.
 Cloëtta 73. 528. 565. 573.
 574. 577. 581. 593. 594.
 609.
 Coca 79. 81.
 Coën 12.
 Cohen 308.
 Cohn 239. 280.
 Cohnheim 6. 7. 8. 13. 105.
 124. 225. 236. 237. 240.
 245. 257. 258. 262. 266.
 267. 269. 273. 274. 275.
 278. 279. 280. 293. 294.
 303. 402. 403. 406. 407.
 409. 410. 412. 413. 414.
 415. 426. 429. 442. 447.
 Cohnstein 25. 27. 102. 103.
 353. 354. 364. 378. 388.
 391. 404.
 Colin 3.
 Colson 239.
 Comby 244.
 Comessatti 27.
 Cominotti 112.
 Coenen 306.
 Conradi 42. 46. 49.
 Contejean 40. 49.
 Copeman 4. 5. 9.
 Corin 50. 299. 318.
 Cornil 159.
 Cosolo 66.
 Courmont, J. 101. 259. 325.
 Cowl 556.
 Criegern v. 573.
 Cronheim, W. 111.
 Crouzon 103.
 Cruveilhier 246. 284. 549.
 Cuveilier 466.
 Curschmann, H. 166. 322.
 323. 324. 513. 576. 590.
 611. 622.
 Cushny 510.
 Cybulski 173. 469.
 Czermak 364.
 Czerny 12. 103. 156.
 Daland 102. 103.
 Damant 559.
 Damaskin 126.
 D'Amore 156.
 Dandy 91.
 Dantschakoff 93. 94.
 Dastre 8. 33. 41. 43. 220.
 243. 245.
 Dautwitz 83.
 David 55. 74. 96. 555. 556.
 565.
 Davy 589.
 Deahna 221. 267.
 Decastello 155. 170. 173. 174.
 Deckart 280.
 Decroly 5.
 Deetjen 208. 209. 210.
 Deflandre 101.
 Dehler 56.
 Deimler 562. 563.
 Dekhuyzen 207. 208. 209.
 De la Camp 501. 502. 510.

511. 513. 514. 583. 597.
602.
- Delezenne 27. 41. 49.
- Delille, A. 136.
- Della Vedova 291.
- Demarquay 589.
- Demetrius v. Apamea 282.
- Demme 129.
- Deneke 513. 514.
- Denk 46. 49.
- Denys 89. 93.
- Derewenko 210.
- Derlin 25.
- D'Errico 469.
- Determann 87. 88. 209. 440.
- Dettre 80.
- Dickinson 74. 399.
- Dietrich 60. 61. 201. 216.
- Dieulafoy 291.
- Dionisi 85.
- Dirksen 129.
- Dittmar 219.
- Dixon 242. 498.
- Doazan 610.
- Döbeli 316.
- Dock 197.
- Dogiel 221.
- Dohi 80.
- Dohm 315.
- Dohmen 466.
- Domarus 97. 98. 128. 182.
185. 191. 192. 198. 202.
- Dominici 24. 93. 97. 128.
155. 162. 180. 210.
- Donath 74. 81. 85.
- Donati 291.
- Donders 223. 345. 359. 496.
497. 498. 504. 505. 506.
507. 508. 524.
- Donovan 168.
- Doenschate, A. ten 24.
- Dontas 460.
- Döring 81.
- Dorner 106.
- Douglas 4. 110. 112. 493.
495. 538.
- Doyen 318.
- Doyon 24. 26. 27. 48. 49.
50. 110. 320.
- Dreser 28. 50. 489. 496. 566.
- Dreßler 74.
- Dreyer 4. 5. 11. 121. 565.
- Drysdale 135.
- Dubois 273.
- Du Bois-Reymond, E. 88.
- Du Bois-Reymond, R. 461.
497. 538.
- Ducceschi 511.
- Duchenne 511.
- Dühring 167.
- Duncan 70. 84.
- Dungern, v. 79. 81. 213.
- Dunn 184. 185.
- Durante 282. 326.
- Dürck 324. 546.
- Durdufi 469.
- Duret 237.
- Durig 110. 473. 476. 482.
515. 532. 555. 556. 562.
563. 564. 579.
- Dybkowky 349.
- Dyes 73.
- Ebers** 306.
- Eberth 209. 226. 258. 275. 326.
- Ebner, v. 56. 57. 58. 90.
91. 160. 207. 208. 219.
221. 222. 226. 313. 343.
344. 345. 346. 351. 352.
391. 428. 501.
- Ebstein, W. 190. 195. 198. 321.
- Ebstein, E. 276. 586. 601. 605.
- Edinger 512. 576.
- Edwards 401.
- Eger 73. 96.
- Egger 106. 108. 530. 561.
562. 564.
- Egli 107.
- Ehlich 63. 100. 135.
- Ehrenthal 347.
- Ehrlich, P. 56. 62. 63. 64. 68.
69. 76. 81. 86. 90. 91.
95. 98. 99. 117. 124. 131.
152. 153. 154. 155. 156.
157. 158. 160. 161. 163.
168. 169. 173. 179. 182.
183. 188. 191. 192. 194.
198. 221. 239.
- Ehrlich, F. 618. 623.
- Ehrmann 76. 616.
- Eichhorst 124. 292. 307.
583. 601. 602.
- Eichwald 128.
- Eiger, M. 105.
- Eijkman 110. 117. 383. 485.
- Einbrodt 523. 524. 526.
- Einhorn 618. 623.
- Eindhoven 504. 576. 603.
- Eiselsberg v. 292.
- Eisler v. 83.
- Elfer 190.
- Elfstrand 83.
- Eliasberg 90.
- Ellermann 195.
- Ellinger 21. 40.
- Ellis 286.
- Embden 21.
- Emden v. 66.
- Emmerich 85.
- Emminghaus 504.
- Engel 59. 64. 65. 70. 89. 90.
91. 92. 94. 98. 101. 112.
124. 130. 131. 135. 208.
209.
- Engelmann 346. 547.
- Engelsmann 291.
- Eppenstein 158.
- Eppinger 82. 324. 525. 576.
577. 579. 581. 583. 587.
603. 618. 623. 624.
- Epstein, A. 314. 325. 326.
- Epstein, J. 134.
- Erb 91. 158. 621.
- Erben 21. 25. 26. 29. 50.
66. 72. 119.
- Erdely 387.
- Erdmann 97.
- Errice, d' 607. 611.
- Esser 483. 616.
- Eugling 221.
- Eulenburg 244.
- Ewald 131. 400. 504. 506.
588. 589.
- Exner 169.
- Faber** 130, 280.
- Fabian 158. 166. 188. 191.
198. 201.
- Fabius 602.
- Fahr 300.
- Fainschmied 113.
- Falck 10.
- Falkenberg 45.
- Falkenheim 432.
- Falloise 473.
- Falta 103. 167. 171. 172.
- Fano 40. 50. 384.
- Faraday 382.
- Farkas 52.
- Faust 79. 319.
- Fellner 44.
- Fenwick 129.

- Ferrata 60. 67. 68. 156.
 Ferroni 464.
 Ficherer 267.
 Fick, A. 501. 510. 522.
 Fick, R. 498. 500. 501. 502.
 507.
 Fiessinger 60.
 Fießler 108. 530.
 Fiquet 40.
 Filehne 75. 80. 467. 493. 494.
 021.
 Finkelstein 6.
 Finkler 536. 612.
 Fischer, A. 61.
 Fischer 571. 578.
 Fischer, B. 25. 26. 216. 245.
 Fischer, H. 97. 180. 185 187.
 244.
 Fischer, M. 389.
 Fischl 172.
 Fissinger 67.
 Fleischel 351.
 Fleischer 477.
 Fleischl 69. 71.
 Fleisher 407.
 Flexner 83. 86. 319. 320.
 Flockemann 285.
 Floresco 41. 43.
 Flourens 457.
 Foà, C. 464.
 Foà, P. 59. 60. 108. 177. 201.
 Focke 294. 295. 297.
 Fodor 19.
 Forbes 8.
 Ford 80.
 Forschbach 516. 517. 518.
 570. 571. 572. 579. 580.
 581. 582. 583. 586. 592.
 594. 597. 602. 604. 605.
 606. 607. 616. 621. 622.
 Foerster 284. 307.
 Franck 460.
 Franck, François 462.
 Fraenkel 107. 477. 479. 560.
 561.
 Fränkel, A. 512. 576. 578.
 603. 610. 611.
 Fränkel, B. 520.
 Fraenkel, C. 80.
 Fränkel, E. 178. 201. 314.
 323. 324.
 Franqué, v. 306.
 Frédéricq 239. 384. 463. 464.
 466. 504. 538.
 Freiberg 90. 97.
 Freidsohn 95.
 Freifeld 152.
 Frerichs 573.
 Frese 134.
 Freudenstein 95.
 Freund, E. 17. 20. 21. 24. 25.
 26. 29. 33. 37. 35. 38.
 39. 75.
 Freund, W. A. 512. 514. 578.
 595. 596. 579. 580.
 Freusberg 467.
 Frey 66.
 Frey v. 533.
 Freytag 97.
 Friedberger 47.
 Friedenthal 37.
 Friedjung 187.
 Friedländer 426. 473. 556.
 557. 566.
 Friedmann 37.
 Friedrich 292. 505. 591.
 Friend 435.
 Fritsch 300.
 Fröhlich 220. 399. 400.
 Fromherz 105. 607.
 Frugoni, C. 26. 493. 495.
 Fry 212.
 Fuchs 487. 493. 562. 563.
 564. 565. 623.
 Fuld 37. 39. 48. 49.
 Fulpius 164.
 Funke 524. 526.
 Furm 154.
 Fürst 10.
 Futaki 212.
Gabby 125.
 Gabritschewski 64. 156.
 Gad 457. 461. 463. 464. 470.
 499.
 Gaertner, G. 9. 253.
 Gärtner 69. 103.
 Gaidukow 156.
 Galeotti 468. 564.
 Garnier 23. 27.
 Garré 591.
 Garrod 22.
 Gaskell 399. 400.
 Gaucher 202.
 Gaule 111.
 Gautier 48. 483.
 Gavarret 13. 14.
 Gay 384.
 Gebhardt, v. 548.
 Geelmuyden 127.
 Geid 302.
 Geigel 222. 223. 231. 550.
 Geisböck 113.
 Gendrin 305. 306.
 Gengou 49.
 Geppert 107. 467. 477. 479.
 483. 486. 487. 489. 560.
 561. 580. 581. 616. 619.
 Gerhardt, C. 323. 590. 623.
 Gerhardt, D. 117. 122. 291.
 502. 512. 513. 518. 528.
 529. 558. 563. 574. 576.
 577. 581. 585. 587. 589.
 593. 594. 602. 606. 607.
 609. 617.
 Gerhartz 12. 436. 439.
 Gewin 47.
 Ghon 324.
 Gibson 210.
 Gierke 95.
 Gifforet 347.
 Gilbert 23.
 Giovanini 325.
 Giuffri 173.
 Gläbner 112. 113. 114.
 Glax 372.
 Gley 41. 49. 87. 219. 224.
 259.
 Glikin 29.
 Gluzinski 201.
 Goadby 66. 67.
 Göbel 126.
 Gocht 311.
 Goldberger 156.
 Goldenblum 265. 278. 280.
 303.
 Goldscheider 165. 169. 170.
 621.
 Goldschmidt 82.
 Goldstandt 244.
 Goldstein 470. 473. 616.
 Golgi 221.
 Goltz 219. 220. 221. 227.
 233. 253. 400.
 Golubew 225.
 Gordon 112. 115.
 Gorgojeff 104.
 Gothein 166.
 Gottlieb 73. 208. 211. 221.
 252.
 Gottschalk 20.
 Gottstein 107.

Götzl 66.
 Gowers 69. 621. 623.
 Graeber 70. 71.
 Grafe 2. 74. 130. 476.
 Graefenberg 167.
 Graff, v. 86.
 Graham 104. 385. 462.
 Grandidier 307. 326.
 Grashey 433.
 Grassi 125.
 Graetz 97. 98.
 Grau 46.
 Grawitz, E. 10. 12. 14. 17. 18.
 61. 65. 66. 68. 70. 71.
 72. 86. 90. 97. 99. 102.
 103. 105. 107. 109. 118.
 122. 124. 125. 127. 129.
 130. 131. 153. 154. 159.
 160. 161. 162. 170. 172.
 186. 193. 198. 320. 530.
 531. 561.
 Greco, V. 19.
 Gréhant 4. 5. 285. 467. 483.
 487. 522. 581. 583.
 Griesinger 325. 629.
 Grimaux 42.
 Grober 3. 105. 530. 531.
 Groll 10.
 Gros 78.
 Groß, E. 428.
 Großmann 424. 427. 606.
 607.
 Grosz 18.
 Groth 35.
 Gruber 81. 194. 212. 483.
 Grüneberg 61. 65. 68. 153.
 Grünfeld 243.
 Grünwald 155.
 Grütznier 221. 253. 401.
 Gryns 50. 58. 117. 383.
 Guilloz 514.
 Gumprecht 10. 18. 29. 64.
 71. 134. 135.
 Gunn 86.
 Gürber 533.
 Gusserow 130.
 Gütig 98. 136. 137. 170. 195.
 Gutschy 402.
 Guttmann 592.

Häberlin 111.
 Hack 549.
 Hagemann 202. 484. 497.
 522. 536.

Hagen 359.
 Halban 83.
 Haldane 5. 106. 112. 467.
 479. 485. 493. 495. 532.
 538. 559. 560. 566.
 Halberstadt 488.
 Halla 170.
 Haller, v. 226. 524. 564.
 Halliburton 23. 37. 38. 42.
 46. 436.
 Ham 467.
 Hamburger 9. 19. 50. 51.
 56. 69. 77. 78. 84. 103.
 376. 380. 383. 384. 439.
 446. 447. 448. 449.
 Hamdi 325.
 Hamel 11. 65. 66. 130.
 Hammarsten 13. 33. 35. 36.
 37. 38. 435.
 Hammerschlag 13. 14. 17.
 18. 71.
 Haendel 82.
 Handmann 223.
 Hannover 483. 487. 583.
 Hanot 324.
 Hanseemann, v. 321.
 Harley 74. 351. 483. 487.
 Harley, Vaughan 586, 587,
 593.
 Harms, Cl. 302.
 Harraß 596.
 Harris 208.
 Hart 188. 596.
 Hartoch 47.
 Hartwill 501.
 Harvey 271.
 Hasebroek 221. 226. 401.
 Haeser 282.
 Hasse 504. 525. 577. 581.
 587. 603.
 Hasselbalch 516. 518. 539.
 555. 556. 557. 566. 579.
 597. 601. 607. 622.
 Hastings 241. 242. 253.
 Hauptmann 305.
 Hauser 483.
 Häusermann 119.
 Hausmann 75. 78.
 Hayem 13. 59. 62. 69. 70.
 76. 89. 91. 102. 120. 130.
 131. 207. 208. 209. 210.
 212. 233. 236. 238.
 Haycraft 34. 40.
 Hebra 306.

Hedin 103.
 Hedinger 81. 167.
 Hedon 78.
 Heger 522. 526. 574. 577.
 Hegi 80.
 Heidelberg 240.
 Heidenhain 55. 251. 353.
 354. 356. 374. 375. 376.
 377. 387. 389. 390. 401.
 406. 412. 448.
 Heim 208. 211.
 Heineke, A. 97. 127. 128.
 133. 159. 182. 185.
 Heineke, H. 169. 186.
 Heinricius 524.
 Heinz 11. 63. 80. 82. 90. 97.
 297.
 Heißler 2. 3. 4.
 Helber 208. 209. 212.
 Held 419. 422. 431. 432. 433.
 Heller 401. 557. 558. 559.
 561.
 Hellin 83. 427.
 Helly 89. 90. 94. 95. 99. 124.
 155. 184. 189.
 Henocque 69. 75.
 Henderson 467.
 Henke 498.
 Henle 221. 238. 257. 260.
 401. 431. 550.
 Henoeh 315. 316. 618. 623.
 Henri 84.
 Henriot 27. 514.
 Henriques 484.
 Hensen 56. 587.
 Hering 293. 294. 461. 462.
 491. 572. 622.
 Hermann, K. 497.
 Hermann 10. 466.
 Herrick 321.
 Herry 310. 311.
 Herscher, M. 23.
 Herter 473. 555. 556. 557.
 566.
 Hertz 60. 61. 67. 182. 578.
 579.
 Herwerden, van 304.
 Herxheimer 199.
 Herz 2. 98. 132. 135. 175.
 183. 184. 185. 191. 195.
 198. 199. 321.
 Herzog 63.
 Heß 7. 17. 87. 88. 184. 576.
 618. 623. 624.

Heß, O. 102. 103. 114. 363.
 Hesse 154.
 Heubner, O. 237.
 Heubner, W. 252. 318.
 Heuck 190.
 Heymann 165.
 Heyrovsky 80.
 Hildebrand, V. 80.
 Hildebrandt 546. 596.
 Hill 220. 221. 222. 223. 421.
 431. 432. 467. 557. 559.
 Hiller 229.
 Hinterberger 321.
 Hirsch A. 312.
 Hirsch, C. 87. 88. 229. 238.
 242. 440. 581. 594.
 Hirschfeld 59. 114. 126. 132.
 135. 153. 165. 180. 186.
 191. 199. 210. 211. 319.
 Hirschfeld, H. 86. 117. 130.
 Hirschl 86.
 Hirtz 578.
 His 22. 221. 432. 609.
 Hitschmann 135.
 Hittdorf 382.
 Hlava 210.
 Hnátek 111.
 Höber 57. 60. 354. 378. 379.
 380. 384.
 Hoche 559.
 Hochenegg 244.
 Hock 171.
 Hofbauer 156. 165. 489. 497.
 501. 502. 503. 504. 505.
 512. 513. 516. 517. 525.
 572. 574. 575. 576. 579.
 580. 581. 582. 583. 587.
 591. 592. 595. 601. 602.
 603. 604. 605. 610. 612.
 616. 617. 618. 621. 622.
 Hoffmann, R. 201.
 Hoffmann, Aug. 609.
 Hoffmann, E. 285.
 Hoffmann, F. A. 24. 307.
 432. 438. 573. 575. 576.
 577. 578. 579. 580. 581.
 603. 610.
 Hoffmann, K. 292.
 Hofmann, F. B. 221.
 Hofmann, E. R. v. 73. 298.
 299.
 Hofmeister 78. 79. 156. 165.
 387. 407.
 Hoggan 427.

Hohlweg 21.
 Holmgren 549.
 Holzknecht 489. 501. 502.
 503. 513. 516. 574. 583.
 591. 601.
 Holzmann 86.
 Homberger 52.
 Homolle 585.
 Honigmann 609.
 Hoppe 216. 295. 435. 468.
 559.
 Höring 197.
 Horn 380.
 Horowitz 325.
 Horsley 60.
 Höblin, v. 96. 118.
 Hougardy 467. 469.
 Howell 68. 89. 91.
 Hoyt 407.
 Huber 197. 319.
 Huchard 610.
 Hufner 74. 109. 119. 532.
 535. 536. 537. 557. 560.
 Huguenin 434.
 Hultkrantz 502. 510.
 Humboldt, A. v. 109.
 Hünefeld 50.
 Hüneriauth 233.
 Hunter, John 250. 257. 259.
 Hunter, W. 124. 126. 130.
 Hüppe 326.
 Hürthle 222. 440.
 Hutchinson 112. 507. 510.
 580.
 Hüter 259. 295. 296.
 Hutyra 118.
 Hynek 135.
 Hyrtl 238. 427.

Jackson 621.

Jacobj 24. 428. 621.
 Jacoby 50. 87. 88. 125. 318.
 Jager, de 526. 574. 577. 581.
 593.
 Jagič 81. 154. 157. 159. 175.
 186.
 Jakob 165. 166. 169. 170.
 Jakobsohn 504. 558.
 Jaksch v. 14. 21. 22. 23. 103.
 104. 132. 136. 170. 190.
 169. 322.
 Jakuszewsky 84.
 Jamin 583.
 Janowski 77. 155.

Januschke 407. 608. 610.
 Jaquet 107. 108. 109. 531.
 560. 561. 562. 563. 564.
 617.
 Jaßniger 80.
 Javal, A. 26.
 Javisch 28. 29.
 Jegunow 170.
 Jellinek 29. 70. 256.
 Jenner 578.
 Jensen 222.
 Immermann 120. 307. 308.
 608.
 Impens 510.
 Imvédy 306.
 Inada 135.
 Inagaki 9. 11. 121. 533.
 Joachim 21. 173. 439.
 Joannovics 79. 82. 177.
 Jochmann, G. 157. 158. 441.
 590.
 Johannson 523.
 Johansson 8.
 Jolles, A. 69.
 Jolly 59. 66. 67. 68. 89. 90.
 111.
 Jores 199.
 Josselin de Jong 202.
 Isaac 180.
 Isaak 128.
 Iscovesco 37. 440.
 Ishisaka 320.
 Israel 520.
 Israel, O. 60. 89. 90. 130.
 134. 229. 239.
 Itami 85. 97. 101. 123.
 Jüdel 80.
 Junod 558.
 Jürgens 308.
 Jürgensen, v. 12. 605. 608.
 610. 611.

Kaden 277.

Kahane 72. 73. 129.
 Kahler 72.
 Kahn 225. 227. 357. 398.
 470. 615.
 Kaltenbrunner 274.
 Kaminer 100.
 Kanski 24.
 Kapferer 253.
 Kaposi 306.
 Kappis 168.
 Karcher 106.

- Kareff 24.
 Kartascheffsky 477. 484.
 Kast 97. 170.
 Katsuyama 24.
 Katz 603.
 Katzenstein 239. 266. 461.
 483. 486.
 Kaufmann 319. 397.
 Kautsky 167.
 Kehrer 307.
 Keith 500. 501.
 Kellie 223.
 Kemp 208.
 Kendall 220.
 Kerr 167.
 Kerschensteiner 128.
 Keuthe 81.
 Key 223.
 Kienboeck 174. 513. 591.
 Kieseritzky 10. 118.
 Kionka 467. 566.
 Kjer Peterson 164. 165.
 Klebs 48. 209. 308. 325. 326.
 Kleerekoper 66.
 Klein 590.
 Klein, S. 155.
 Klemensiewicz 11. 105. 223.
 233. 258. 259. 260. 270.
 346. 347. 356. 357. 359.
 360. 364. 366. 367. 368.
 369. 372. 373. 376. 384.
 387. 388. 392. 394. 398.
 419. 433. 442. 443.
 Klemperer 22. 28. 216. 217.
 477.
 Klieneberger 588. 589.
 Klinkert 167.
 Klob 325.
 Klose 188.
 Knafl-Lenz, v. 58.
 Knauer 561.
 Knoche 110.
 Knoll 56. 61. 90. 460. 463.
 Knoop 21.
 Kobayashi 246. 291.
 Kobert 45. 78. 80. 83. 130.
 243. 566.
 Kobler 29.
 Koch 178.
 Koch, W. 307. 313. 314. 322.
 Kocher 225. 432.
 Kockel 72. 427.
 Kogerer, v. 307. 317.
 Kohlbrugge 110.
 Köhler 570. 571. 572. 573.
 578.
 Kohlrausch 382. 386.
 Kohts 549.
 Kolaczek 441.
 Kolisch 245.
 Kolisko 288.
 Kölliker 90. 91. 94. 219.
 220. 221. 343. 345. 346.
 351. 352.
 Kolossow 294. 349.
 Koenig 66. 67. 311.
 Konstantinowitsch 303.
 Köpke 550.
 Koeppe 50. 57. 78. 103.
 107. 209. 383. 387.
 Kopsch 209.
 Korányi, v. 28. 50. 51. 88.
 105. 114. 384. 439. 477.
 531. 607.
 Koerner 356. 357. 360. 367.
 368. 369. 370. 371. 373.
 388.
 Kossa 24.
 Kossel 87.
 Kobler 71. 74. 478. 533.
 583. 613.
 Kossuchin 278.
 Kostanecki 89.
 Kostin 460.
 Kothe 165.
 Kottmann 4. 5. 87.
 Kovacs 28. 51.
 Krahmer 299.
 Krämer 164.
 Kranich 26.
 Kratschmer 462. 549.
 Kraus 47. 49. 70. 75. 119.
 169. 473. 477. 483. 487.
 522. 533. 536. 538. 540.
 596. 605. 613. 613. 616.
 617. 624.
 Kraus, F. 74. 80. 120. 483.
 488. 583. 606. 607. 613.
 Kraus, R. 80. 81. 83. 86.
 Krause 169. 186. 355.
 Krause, H. 519.
 Krauß 252.
 Kredel 297. 609.
 Krehl 7. 70. 105. 469. 478.
 566. 569. 572. 575. 580.
 605. 610. 613.
 Kreibich 157. 244. 248. 249.
 250.
 Kreps 592.
 Krimer 549.
 Krimke 221.
 Krjukoff 155. 170.
 Krogh, v. 538. 539. 557.
 607.
 Kromayer 298.
 Kronberger 61.
 Kronecker 233. 524. 560.
 561. 562. 563. 564.
 Kropcit 466.
 Krückow 346.
 Krüger 96. 276. 609.
 Kuborn 91.
 Küchenmeister 602.
 Kuhn 101. 105. 530. 531.
 565. 573.
 Kühn 312. 313.
 Kühne 58. 346.
 Kümmel 50. 192.
 Kundrat 73. 200. 292.
 Kunkel 73. 80.
 Künne 566.
 Kurloff 156. 188.
 Kurpuweit 97. 173. 180.
 184.
 Kuschijskaja 67.
 Kußmaul 216. 223. 233.
 238. 288. 616. 620.
 Küttner 238. 347.
 Kyes 79. 86.
 Laache 70. 71. 120. 122.
 124. 126. 131.
 Laar, J. v. 379.
 Labbé 19. 70. 136.
 Laënnec 578. 588.
 Laffont 401. 510.
 Laker 84. 207. 209. 402.
 Lambert 23.
 Landau, A. 19. 21. 42. 43.
 50. 51. 52. 292.
 Landerer 258. 356. 364.
 373. 374. 421. 498.
 Landgraf 250. 527.
 Landois 6. 83. 84. 131.
 Landsteiner 74. 80. 81. 83. 85.
 Lang 314.
 Lange 112. 172. 186. 197.
 Lange, J. 557. 558.
 Langendorff 458. 460. 466.
 494. 622.
 Langer 83.
 Langerhans 291.

- Langley 11. 219. 220. 221.
 375. 399.
 Langlois 615. 616.
 Langstein 45. 46. 438.
 Lapique 69.
 Lapinsky 221. 249.
 Laqueur 81. 469.
 Larrabec, R. 103.
 Lassar 436.
 Latschenberger 221. 267.
 524. 526.
 Lattes 25.
 Lau 83.
 Laudenschach 98. 188.
 Launois 325.
 Lavdowsky 59. 346. 375.
 Lavoisier 555.
 Lâwen 242. 306.
 Lawrence 258.
 Lazar, Erw. 83.
 Lazarus 65. 90. 122. 124.
 126. 127. 321. 388. 558.
 559. 560. 561.
 Leathes 411. 449.
 Le Bas 41.
 Leber 346. 347. 421.
 Leconte 589.
 Ledderhose 525.
 Ledingham 201.
 Lefas 114.
 Legallois 457.
 Lèger 67.
 Legg 617.
 Legroux 299.
 Lehmann 467. 617.
 Lehdorff 85. 135. 136. 190.
 197. 198.
 Leibkind 571. 578.
 Leichtenstern 118. 125. 301.
 529. 572. 587. 592.
 Leimdörfer 466. 488.
 Lejars 8.
 Lengemann 170. 177. 187.
 Lenhart 323. 324.
 Lépine 24. 26. 27. 76. 483.
 605. 618.
 Lermoyez 546.
 Leser 240.
 Lesné 51.
 Lesser, E. 473.
 Lesser, L. v. 6. 11. 102.
 269.
 Le Sourd 212. 213.
 Letzerich 326.
 Leube 134. 135. 176. 291.
 321. 493.
 Leva 617.
 Levaditi 207.
 Lévin 26. 27.
 Levy-Dorn, 133. 577.
 Levy, E. 97. 588.
 Levy, M. 176.
 Lewandowski 458. 460. 461.
 469. 622.
 Lewaschew 240. 253.
 Lewin 319.
 Lewinski 623.
 Lewy, B. 223. 224.
 Leyden, v. 134. 618. 621. 585.
 Leydig 345.
 Lichtenberg 166. 169.
 Lichtheim 8. 125. 413. 414.
 505. 528. 573. 574. 584.
 594. 609.
 Lichtwitz 242.
 Lieben, v. 593.
 Liebermann 81. 427.
 Liebermeister 504. 514. 571.
 590.
 Liebig, G. v. 557. 558. 560.
 561.
 Lilienfeld 35. 37. 38. 40.
 42. 49. 208.
 Lillie 389.
 Liman 295. 298. 299.
 Limbeck, v. 13. 18. 21. 70.
 82. 84. 85. 101. 104. 107.
 133. 169. 170. 531. 532.
 614.
 Lindberg 164.
 Lindemann 51. 384.
 Lindenthal 63. 100. 135.
 Lindhagen 461.
 Lindhard 467.
 Lingen, v. 300. 315.
 Linser 158.
 Lipschütz 83.
 Lissauer 282.
 Litten 65. 121. 133. 238.
 239. 279. 280. 307. 313.
 314. 322. 323. 617. 618.
 623.
 Lloyd-Jones 17.
 Lobenhoffer 92. 97. 180.
 Loeb, J. 394.
 Loeb, L. 37. 38. 48. 49. 50.
 64. 156. 208. 211. 318. 407.
 Locke 156.
 Lode 547.
 Löhner 55. 58. 59.
 Loelz 157.
 Lommel 12. 113. 114. 241.
 532. 547. 571. 578. 612.
 Loening, Fr., 624.
 Looser 314.
 Loeper 103.
 Loeschke 579. 597.
 Lorrain Smith 107.
 Lossen, A. 307.
 Lossen, J. 45. 48. 69. 170.
 187. 309. 310.
 Lostorfer 208.
 Löw 49. 92. 112. 114. 188.
 Loew, L. 113.
 Loewenbach 201.
 Löwenberg 72.
 Loewenfeld 286.
 Löwenstein 301. 302.
 Loewi, O. 220. 398. 399.
 400.
 Loewit 58. 59. 93. 95. 96.
 164. 169. 195. 209. 211.
 272. 273. 278. 427.
 Loewy 27. 51. 104. 105. 110.
 171. 172. 183. 186. 187.
 456. 460. 462. 464. 466.
 467. 468. 479. 482. 483.
 485. 486. 487. 489. 490.
 496. 535. 536. 537. 538.
 541. 555. 556. 557. 558.
 559. 560. 561. 562. 563.
 564. 565. 581. 582. 584.
 608. 611. 612. 613. 617.
 619. 622.
 Loewy, A. 107. 109. 111. 112.
 522. 523. 562. 563. 583.
 587. 611. 612. 616.
 Loewy, J. 107.
 Loewy, S. 562.
 Loye 8.
 Lubarsch 130. 177. 199. 210.
 211. 244. 273. 281. 284.
 404.
 Lucatello 29.
 Luce 114. 136. 184. 301. 531.
 532.
 Luchsinger 220. 467. 494.
 Luciani 458. 461. 463. 464.
 500. 504. 510.
 Lucksch 98. 168.
 Lüdecke 79.
 Lüdke 136. 195.

- Ludwig, C. 353. 354. 355.
356. 371. 373. 374. 377.
408. 410. 426. 427. 524.
Ludwig, E. 21. 33. 219. 349.
Ludwig, St. 83.
Lui 241.
Lukjanow 8. 419.
Lukomsky 299.
Lüscher 460.
Lusiatowski 67.
Lussacs 384.
Lustig 244.
Luzet 324.
Lyon 122. 233.
Lyonet 18.
Lütter 43. 45. 47. 49.

Maar, v. 105. 106. 608. 483.
Mac Callum 199. 351. 498.
Macewen 621.
Macleod 557.
Mac Fadyan 136.
Magendie 401. 435.
Mager 166. 557. 558. 559.
561.
Magnus 8. 417. 463. 566.
Magnus-Levy 19. 22. 23.
113.
Maier, R. 288.
Malassez 4. 5. 69. 84. 89.
96. 102. 111. 530. 607.
Mall 227. 351.
Mallet 70.
Mancini 21.
Mandlebaum 202.
Mannaberg 195.
Mansfeld 28.
Maragliano 55. 56. 63. 64.
84.
Marburg 126.
Marcacci, A. 406. 412.
Marcet 485.
Marchand 63. 80. 82. 97.
128. 152. 163. 193. 202.
209. 223. 226. 229. 230.
241. 246. 254. 258. 260.
278. 281. 282. 286. 287.
292. 321. 324. 351. 433.
434. 614.
Marchetti 26.
Marchoux 325.
Markwald 460. 462.
Marek 118.
Marès 466.

Maresch 201. 276.
Marestrang 111.
Marey 508.
Marie, P. 105. 276. 531.
Marinescu 457.
Marino 155.
Markovici 488.
Markwald 622.
Marro 564.
Marshall 460.
Marti 107.
Martin 46. 500.
Martin, St. 74.
Martina 287.
Marx 178.
Masing 74. 96. 101. 110. 135.
531. 533. 613.
Massart 172.
Massini 100.
Matacci 44. 77. 565.
Matthes 245.
Matthews 46. 510.
Mattiolo 134.
Maurer 67.
Mauthner, J.
Mavrakis 460.
Maximow 92. 93. 94. 95.
160. 162. 177. 209. 210.
May 155.
Mayer 21. 46. 108. 438.
Mayer, O. 321.
Mayer, S. 225. 252. 357.
391. 427.
Mayr, E. 390.
Meckel 264.
Méhu 438.
Meillère 66.
Meißen 107.
Melchior 292.
Melis-Schirrer 27.
Meller 192.
Meltzer 58. 84. 87. 504.
509.
Mendelsohn 578. 580.
Menne 199.
Menzel 321.
Mercier 107.
Mering, v. 23. 24.
Merkel 431.
Merriam 159.
Mertschinsky 470.
Metschnikoff 101. 157. 159.
178.
Meves 56.

Meyer 27. 97. 284. 301. 562.
Meyer, C. F. 531.
Meyer, E. 66. 73. 85. 111.
113. 127. 128. 133. 157.
159. 182. 185. 191.
Meyer, H. 73. 221. 252. 260.
540. 619.
Meyer, K. 79.
Michaelis 25. 27. 159.
Micheli 52. 100. 201.
Miescher 69. 106. 107. 109.
463. 466. 530. 531. 556.
561. 562. 564.
Miesowicz 23.
Mikulicz 192.
Milne 401.
Miller 112.
Milner 295. 297.
Mink 508.
Minkowski 22. 24. 25. 80.
477. 514. 518. 540. 559.
579. 580. 584. 616.
Minnich 125.
Mironescu 286.
Mislavsky 253. 461.
Mitchell 83.
Miura, M. 426. 427.
Möbe 110.
Möbius 618.
Möckel 180.
Mohr 14. 119. 120. 511.
523. 532. 533. 536. 583.
596. 612. 613.
Moldovan 44.
Moll 45. 46. 48.
Möller 102. 483. 581. 583.
587.
Möller, Konr. 487.
Mollier 91.
Momburg 239.
Monari 18. 28. 29.
Mondino 208. 209.
Moneyrat 111.
Monro, Al. 223. 245.
Moens 229.
Monti 136.
Moore 389.
Moraczewski 28. 29.
Morat 220. 243. 245.
Morawitz 2. 4. 6. 10. 11. 37.
38. 43. 44. 45. 46. 47.
48. 49. 59. 61. 64. 85. 86.
96. 97. 98. 99. 101. 110.
113. 119. 122. 123. 128.

131. 132. 135. 136. 157.
 182. 185. 211. 232. 309.
 310. 318. 320. 481. 484.
 491. 517. 531. 572. 575.
 611. 612. 613.
 Morel 24. 26. 27. 110.
 Morgenroth 130.
 Morian 295. 297.
 Moritz 66. 67. 132. 184. 190.
 478. 515.
 Moro, E. 252.
 Morris 68.
 Morse 380.
 Mosler 190. 320.
 Mosse 27. 155.
 Mosso 94. 223. 466. 467.
 469. 510. 564.
 Mosso, A. 562. 563.
 Mosso, U. 245. 458. 493.
 Mott 23.
 Mouchet 237.
 Moutard-Martin 114.
 Mracek 325.
 Much 86. 201.
 Müller 109. 120. 130. 613.
 Müller, A. 523. 613.
 Müller, Ed. 157. 158.
 Müller, E. 6. 10. 74. 375.
 441.
 Müller, Fr. 64. 73. 88. 109.
 111. 118. 129. 153. 546.
 562. 563. 567. 573. 576.
 Müller, F. W. 258.
 Müller, H. 124.
 Müller, H. F. 90. 93. 100.
 127. 167. 215.
 Müller, Johannes 460. 565.
 Müller, L. 74.
 Müller, L. R. 220.
 Müller, O. 223. 224. 245. 523.
 Müller, P. T. 46. 438.
 Müller, W. 88. 567.
 Müllern, v. 102.
 Munk 403.
 Müntz 106.
 Münzer 88. 104. 112. 114.
 239. 532. 541. 617.
 Muraschew 49.
 Murray 510.
 Mya 438.
 Nadala 125.
 Naegeli 59. 62. 65. 66. 67.
 69. 70. 72. 73. 89. 90.

91. 94. 96. 103. 105. 111.
 112. 114. 117. 125. 126.
 127. 128. 129. 130. 134.
 136. 137. 155. 159. 160.
 162. 170. 173. 174. 175.
 180. 183. 186. 188. 191.
 198. 322. 530. 607.
 Nashmith 104.
 Nasse 45.
 Nathanson 57.
 Natus 221. 226. 227. 242.
 243. 254. 275.
 Naunyn 49. 80. 105. 216.
 432. 530. 549. 607. 616.
 Nauwerck 132. 184. 190. 301.
 Nawratzki 435.
 Neander 463.
 Nebelthau 547.
 Neißer, A. 80.
 Neißer, E. 25. 215. 431.
 Neißer, M. 80. 81.
 Nelson 4. 10. 118.
 Nenninger 546.
 Netter 47.
 Neubecker 129.
 Neufeld 82.
 Neumann 73. 84. 86. 121.
 215. 216. 325. 617.
 Neumann, A. 25.
 Neumann, E. 89. 90. 95.
 96. 162. 173. 190. 277. 327.
 Neußer 129. 130. 171. 187.
 Neutra 280.
 Nicloux 76.
 Nicola 112.
 Niederstein 280.
 Niemann 295.
 Niemeyer 578. 579.
 Nikolaidis 458. 460. 470.
 622.
 Nobécourt 26. 27.
 Noguchi 77. 78. 79. 81. 83.
 86. 319.
 Nolf 37. 42. 43. 45. 46. 48.
 49. 78. 310. 311. 318. 320.
 Noll 355.
 Nonne 126. 301.
 Noorden, v. 21. 23. 25. 69.
 70. 71. 72. 73. 96. 120.
 130. 603. 612. 623.
 Nordmann 188.
 Noebke 245.
 Nothnagel 129. 222. 244. 267.
 Nowotny 169.

Obermayer 21. 25. 26. 29.
 Obersteiner 222. 432.
 Offergeld 239. 266.
 Ogata 208. 212.
 Oehme 161.
 Oker-Blom 389. 390. 392.
 Oliver 66.
 Olivier d'Angers 295.
 Onaka 100.
 Opitz 88.
 Oppel, A. 90. 226. 263. 264.
 267. 304.
 Oppel, P. 250.
 Oppenheim 621. 623.
 Oppenheimer 10.
 Orlow 448.
 Orsós 55. 56. 59. 579.
 Orth 121. 579.
 Oertel 7. 308. 557. 565.
 567.
 Oorthuyt 66.
 Oerum 5. 110. 117.
 Osler 104. 111.
 Oesterberg 619.
 Ostertag 210.
 Oestreich 276.
 Ostroumoffi 220. 406. 412.
 Ostwald, W. 378. 379. 381.
 389.
 Ostwald, W. 535.
 Oswald, A. 50. 76. 438.
 Otolenghi 212.
 Ott 13.
 Otto 96. 102. 325.
 Ouvehand 485.
 Overton 60. 354. 356. 380.
 436.
 Owsjannikow 219.
 Pachou 49.
 Pagés 35. 38. 39.
 Paget 183. 257.
 Pagniez 211. 212. 213.
 Pal 622.
 Palma 104. 532.
 Paltauf, A. 187.
 Paltauf, R. 175. 193. 197.
 198. 199. 200. 208. 310.
 320. 523. 532. 561. 324.
 564. 607. 611. 612. 613.
 Panum 3. 6. 10. 118. 131.
 560.
 Panzer 435.

Pappenheim 56. 59. 60. 64.
65. 66. 67. 69. 89. 90.
93. 94. 104. 111. 114.
116. 117. 127. 131. 132.
134. 135. 153. 154. 159.
160. 161. 162. 180. 184.
190. 191. 194. 195. 197.
198. 199. 207. 209. 210.
211. 212.
Pardi 93.
Pari 494.
Parrot 3.
Pascucci 57. 58. 78. 79.
Paebler 236. 248. 578. 579.
596.
Patella 163.
Paul 546.
Paulesco, N. 43.
Pauliček 170. 193.
Pavy 24.
Pawlicki 301.
Pawlow 348.
Payer 113. 603.
Payr 292.
Pekelharing 35. 37. 38. 41.
42. 46.
Pel 104. 111.
Pels-Leusden 240. 303.
Pembrey 494.
Penzoldt 477.
Perls 585. 586. 590. 606.
607. 616. 619.
Pernice 12.
Pernin 199.
Perroncito 125.
Perthes 295. 297.
Perutz 76.
Peter 253.
Peters, Erika 186.
Petersen 621.
Petri 125.
Petrina 169.
Petrone 80.
Pfaundler 433.
Pfeffer 169. 354. 379. 380.
381.
Pfeiffer 45. 46. 47. 178. 527.
558. 574. 577. 593.
Pfeiffer, Th. 50.
Pfeiffer, W. 111. 113.
Pflüger 1. 347. 456. 466.
467. 473. 478.
Phisalix 319.
Pichler 295.

Pick 79. 104. 242.
Pick, M. 487. 580. 582. 583.
Pick, E. P. 40. 48. 85.
Pick, L. 286.
Pickards 24.
Pickering 42. 46.
Picou 202.
Pielsticker 326.
Pineles 548.
Pinkus 168. 191. 192. 193.
321.
Piorry 236.
Piotrowski 220. 241.
Pipemo 84.
Pirone 173.
Pisarski 104. 169.
Pilres 244.
Plavec 466.
Plehn 8. 12. 118.
Plesch 3. 4. 5. 6. 9. 10. 11.
69. 70. 74. 119. 120. 121.
456. 464. 484. 497. 501.
502. 507. 510. 522. 523.
533. 559. 597. 611. 612.
613.
Plessi 18. 28. 29.
Ploß 26.
Pöch 168.
Poduschka 80.
Podwysotszky 323.
Poggi 60. 70.
Pohl, J. 165.
Poiseuille 226. 273. 526.
Pollak 608. 610.
Pollard 510.
Pollitzer 40.
Polobetnow 229.
Pölze, A. 103.
Pommer 280.
Ponfick 63. 131. 177. 288.
Popielski 40. 48. 348.
Popper 112. 113. 114.
Poppert 424. 427.
Porges, O. 156. 488.
Porta, L. 264.
Porthheim 83.
Posselt 573. 608. 617.
Pötzl 86.
Poufour du Petit 401.
Poulton 467.
Powell 589.
Pozerski 27.
Pozzi 9.
Pratt 85. 86. 208. 211. 484.

Prausnitz 477.
Pravaz 558.
Preisich 208. 211.
Preiß 136.
Pretin 571.
Preuschen, v. 291.
Prevost 498.
Preyer 462.
Pribram 80. 82.
Prieze 105.
Priestley 479. 485. 566.
Propping 433.
Pröscher 80. 166. 167. 168.
Prowazek 58.
Prussak 293. 356.
Puchberger 207. 208.
Pugliese 42. 80.
Pütter 547.
Pye-Smith 124.

Quagliaviello 469.
Quincke 47. 56. 62. 70. 118.
122. 124. 126. 129. 131.
288. 527. 555. 557. 558.
559. 574. 577. 585. 586.
593.
Quinquaud 4. 5. 285. 483.
487. 522. 558. 583.

Rabl, H. 208.
Radasch 55.
Ragazzi 104.
Raehlmann 156. 115.
Rake 125.
Rambousek 67. 86.
Ramond 202.
Ransom 5. 78. 435.
Ranke 3. 4. 5. 6. 10.
Ranvier 62. 89. 163. 346. 419.
Ranzi 86. 192.
Raubitschek 83.
Raums 8.
Rauschenbach 35.
Ravaut 384.
Ravenna 280.
Ray 4. 5. 11. 121.
Raynaud 244.
Rebaudy 208.
Recklinghausen, v.F. 7. 112.
183. 197. 198. 243. 248.
250. 259. 266. 267. 271.
274. 278. 280. 286. 291.

295. 296. 307. 308. 345.
 346. 349. 350. 351. 404.
 432.
 Recklinghausen, v. H. 506.
 Reckzeh 97. 100. 106. 113.
 136. 167. 185. 195.
 Regéczy 364.
 Régnard 583. 616.
 Regnault 108. 565.
 Rehbock 402.
 Rehn 46. 132. 180. 188.
 Reich 83.
 Reichenstein 201.
 Reicher 130. 216.
 Reichert 69. 319.
 Reichmann 550.
 Reiferscheid 464.
 Reil 243.
 Reinbold, v. 533.
 Reincke 321.
 Reineboth 588. 590. 591.
 Reiner 222. 242.
 Reinert 71. 102. 105. 531.
 Reinhold 104. 532.
 Reiset 565.
 Reitter 9.
 Reitz 432.
 Remak 520.
 Renard 483.
 Renaut 91.
 Rencki 111. 112. 114.
 Rendu 114.
 Retzius 221. 223.
 Reuß 436. 437.
 Revenstorf 52. 282. 285.
 Reyher 128.
 Reyne 208.
 Ribbert 186. 200. 277.
 Ribierre 85.
 Richet, P. 252. 470. 616.
 Richter 24. 51. 83. 439.
 Ricker 221. 226. 227. 241.
 243. 254. 275. 304. 306.
 308. 311.
 Rieder 133. 167. 169. 170.
 Riegel 512. 571. 575. 576.
 577. 580. 583. 622.
 Riegler 19.
 Riehl 317.
 Rieß 63. 82. 209. 210. 212.
 617. 618. 623.
 Riethus 483.
 Rieux 90.
 Rindfleisch 89. 96. 100. 238.
 Rischpler 254.
 Risel, H. 315.
 Risel, O. 617.
 Risel, W. 202. 316. 324.
 Ritter 254. 258.
 Ritter v. Rittershain 326.
 Ritz 96. 123.
 Roaf 389.
 Robin 431. 483.
 Rodier 17. 71.
 Roger 213.
 Rogers 9.
 Rogowicz 406. 412.
 Rogozinski 12.
 Röhmer 113. 119. 575. 612.
 613.
 Rohnstein 100. 222.
 Rokitansky 73.
 Rollett 56. 77. 84. 101. 346.
 386.
 Romanelli 156.
 Romanoff 504. 518. 529. 558.
 577. 590. 606.
 Romberg 221. 229. 236.
 248. 538. 549. 605. 608.
 610.
 Romeick 284.
 Römer 130. 169. 621.
 Ronchère 22. 23.
 Rose, U. 23. 24.
 Rosen 68.
 Rosenbach, O. 401. 426. 429.
 430. 494. 529. 621. 585.
 586. 587. 588. 622.
 Rosenblath 316. 326.
 Rosenquist 108. 125. 530.
 Rosenstein 403.
 Rosenthal 85. 164. 460. 463.
 469. 473. 504. 508. 549.
 555. 615.
 Roser 590.
 Rosin 29. 60. 70. 115.
 Roßbach 425. 547. 550.
 Röble 9. 81. 82.
 Rost 60. 63. 64.
 Rostan 609.
 Roth 51. 167. 504. 509.
 Rothmann 239.
 Rotholz 569.
 Rothschild 596.
 Rouget 225.
 Rousse 5.
 Roux, W. 226. 252. 263.
 267.
 Roy, Ch. S. 222. 225. 229.
 245. 443. 445.
 Rubinstein 114. 132. 170.
 187. 192.
 Rubner 243. 470.
 Rubow 504. 515. 518. 579.
 602. 605. 606. 607. 610.
 Rudbeck 350.
 Ruelens 66.
 Rulot 466.
 Rumpel 52.
 Rumpf 25. 126.
 Runeberg 129. 436. 437.
 Runge 68.
 Ruppaner 296.
 Russel 621.
 Russow 68.
 Rustizky 199.
 Ružicka 61.
 Rywosch 58. 86.
 Rzentkowski 18. 19. 21.
 Sabattini 48.
 Sabbatani 384.
 Sabrazès 66. 67.
 Saccharoff 155.
 Sachs 79. 80. 86.
 Sacerdotti 208.
 Sack 317.
 Sackur 487. 527. 528. 592.
 593.
 Sahli 9. 10. 45. 48. 69. 70.
 103. 106. 107. 117. 307.
 309. 310. 424. 426. 531.
 613.
 Saito 24.
 Sala 208. 209.
 Salkowski 19. 76.
 Salomon 23.
 Saloz 498.
 Salvioli 90. 96. 349.
 Samuel 258. 260. 413.
 Sandberg 130.
 Sandé 23.
 Sander 233.
 Sandler 129.
 Sandmann 549.
 Sanotzky 8.
 Santesson 319. 374. 375.
 421.
 Sapegno 157.
 Saphir 87.
 Sappey 502.
 Sattler 85. 250. 306.

- Sauerbruch 487. 505. 527.
528. 565. 574. 591. 592.
593. 595.
Saundby 112.
Sauvages 315.
Saxer 89. 91. 92. 160. 272.
Scagliosi 12.
Schadewald 549.
Schapper 154. 177. 348.
Schall 318. 572. 573. 578.
Schapiro 128. 129.
Schaternikoff 473.
Schatiloff 198.
Schatz 118.
Schaumann 65. 66. 70. 71.
108. 124. 125. 128. 129.
530.
Schede 590.
Scheffer 10.
Scheby-Buch 312. 317.
Scheider 619.
Schellenberg 80.
Schemetkin 221.
Schenck 461.
Scheube 325.
Schickele 49.
Schieffer 516.
Schiele-Wiegandt 228.
Schiff, M. 401.
Schiff 70. 219. 460.
Schiffer 239.
Schill 301.
Schilling-Torgau 59. 67. 156.
166. 210.
Schirmoff-Simanowski 28.
Schimmelbusch 209. 258.
275.
Schirmunski 560. 561.
Schittenhelm 43. 45. 47. 49.
Schlagenhauser 202.
Schlayer 417. 617.
Schlecht 166. 167. 171.
Schleip 55. 68.
Schlesinger 17. 241.
Schlippe 504.
Schmauch 59. 68. 167.
Schmid, Jul. 525. 577. 581.
603.
Schmidt, A. 555. 556. 557.
565. 567.
Schmidt, Alex. 33. 36. 34.
38. 39. 42. 157.
Schmidt, C. 13. 14. 17. 18.
436.
Schmidt, H. 129.
Schmidt, M. B. 91. 93. 160.
180. 301. 302. 323.
Schmidt, P. 65. 66. 67. 68.
Schmidt-Mühlheim 40.
Schmiedeberg 319.
Schmincke 292.
Schmorl 190. 240. 303.
Schneider 114. 115.
Scholz 74. 533. 613.
Schönenberger 117.
Schönlein 315.
Schrader 460.
Schreiber 504. 585. 586.
Schriddle 55. 69. 70. 90. 91.
92. 93. 94. 95. 98. 99.
100. 154. 159. 160. 162.
163. 180. 191. 208. 212.
Schrötter, v. H. 61. 68. 111.
153. 456. 464. 522. 523.
530. 536. 556. 557. 558.
559. 561. 562. 605. 612.
Schrötter, v. L. 288. 514.
Schüffner 67.
Schuler 275.
Schulgin 461.
Schultz, P. 220. 221.
Schultz, W. 12. 131.
Schultze M. 57. 101.
Schultze, S. B. 299.
Schultze, Walter 157. 158.
195.
Schulz, G. 164. 169.
Schulz, R. 244.
Schulze F. E. 429.
Schum 21.
Schumburg 12. 107. 563.
Schur 23. 68. 104. 105. 165.
166. 171. 172. 183. 186.
187.
Schütze 576. 577. 580. 581.
Schwalbe 59. 64. 209. 210.
211.
Schwanda 355.
Schwann 345.
Schwarz, E. 25. 132. 155.
167. 168. 172. 177. 186.
190.
Schwarz, E. 233.
Schweiger 167. 171. 172.
Schweigger-Seidel 349.
Schweitzer 72. 102.
Scigliano 470. 616.
Scipiadès 52.
Scott 97. 467.
Seegen 478.
Seguin 555.
Sehrwald 590.
Seidel 596.
Seifert 589.
Seiler 216. 295. 435. 468.
Seiller 72. 75.
Selensky 104.
Sella 285.
Sellei 80.
Sellier 108. 531.
Selling 186. 319.
Semon 508.
Senator 51. 81. 105. 111. 112.
113. 114. 132. 192. 532.
573. 588. 611. 612. 617.
618. 623.
Seng 20.
Sewall 510.
Seyler 216. 435. 559.
Sherrington 4. 5. 9. 222.
Shore 40. 41.
Sicard 384.
Sick 297.
Siebeck 6. 74. 224. 481. 486.
488. 489. 491. 516. 517.
518. 533. 571. 572. 579.
580. 582. 583. 586. 594.
604. 605. 606. 611. 613.
Siebenrock 186.
Siegenbeek van Heukelom
202. 506.
Signorelli 469.
Sihle 462. 498. 506. 550.
Sihler 470.
Silbergleit 27. 611. 612.
Silbermann 45. 104. 618. 623.
Silberstein, F.
Simanoff 558.
Simmonds 282. 325.
Simon 322.
Simond 325.
Sinclair 107.
Singer 239.
Sion 24.
Sluka 68.
Smith 5. 9. 48. 71. 486. 532.
Sobernheim 76.
Solley 59.
Sommerbrodt 549.
Sonne 485.
Spalteholz 237. 238. 265.
Spannaus 565.

Speck 467. 468. 482. 483.
 486. 490. 496. 555. 556.
 561. 565. 566.
 Spee, Graf v. 498.
 Spehl 522. 526. 574. 577.
 Spencer 460.
 Speroni 66.
 Spieß, G. 260.
 Spiro 40. 48.
 Sprengel 280.
 Spronck 239.
 Stadelmann 25. 80. 82. 616.
 Staedler 573.
 Staehelin 563. 576. 577. 580.
 581.
 Stark, v. 66. 67.
 Starling 11. 227. 348. 364.
 388. 389. 411. 442. 448.
 449.
 Stäubli 155. 167. 562.
 Stauffacher 61.
 Stefani 267.
 Stefanowicz 98.
 Steffen 166.
 Steinach 225. 227. 357. 398.
 Steinhaus 98. 99. 132. 184.
 Stejskal, v. 126. 606.
 Stengel 104.
 Stern 112. 114.
 Sternberg, C. 70. 81. 97. 98.
 126. 127. 128. 132. 136.
 137. 155. 159. 175. 176.
 180. 182. 183. 185. 186.
 190. 195. 196. 197. 198.
 199. 201.
 Sternberg, M. 65. 276.
 Stewart 83.
 Sthamer 292.
 Sticker 424. 425.
 Stieda 73. 595.
 Stigler 497. 505.
 Stiller 304.
 Stilling, B. 281.
 Stillmark 83.
 Stintzing 10. 18. 29. 71.
 Stöhr 55. 92. 161. 162. 188. 431.
 Stokes 492. 608. 624.
 Stöltzner 118.
 Stolzenburg 105.
 Stordeur 98. 99. 132. 184.
 Stoerk 512. 569.
 Stoesesandt 506.
 Strasser 73. 84. 86.
 Straub 617.

Strauch 596.
 Strauß 23. 50. 51. 52. 65.
 120. 130.
 Stricht, van der 89. 91. 94.
 Stricker 56. 70. 208. 225.
 293. 356. 398.
 Stroganow 317.
 Strübing 550.
 Strümpell, v. 124. 137. 301.
 576.
 Stschastnyi 213.
 Studer 172.
 Studnicka 348.
 Stühlen 126.
 Sudsuki 572. 578. 579.
 Sumita 579. 596.
 Süring 562.
 Suter 107. 108. 109. 228. 229.
 531. 564.
 Swart 97.
 Swediaur 315.
 Swieten, van 314.
 Syllaba 72. 126.
 Sywek 169.
 Szymonowicz 469.
 Szili 51.
 Szupak 589.

 Talke 280.
 Tallqvist 60. 79. 83. 85. 128.
 129. 130.
 Talma 267.
 Tangl 113. 397.
 Tappeiner 17.
 Tarchanow 5. 225.
 Tardieu 205. 208.
 Tartaravski 73.
 Taussig 104.
 Taute 287.
 Taylor 22.
 Teacker 324.
 Teeter 123. 135. 136.
 Telling 97.
 Tendeloo 490. 498. 503. 506.
 508. 509. 527. 572. 574.
 578. 579.
 Ten Have 497.
 Tenholt 125.
 Tenner 233. 238. 620.
 Terray, v. 555. 556. 557. 560.
 Tezner 389.
 Thaysen 192.
 Thiry 463.
 Thöle 241. 264. 267.

Tholozan 245.
 Thoma 89. 258. 267. 278.
 280. 293. 308. 347. 487.
 586. 587. 593.
 Thomas 272.
 Thompson 227.
 Thorel 284.
 Tiedemann 264.
 Tiegel 26.
 Tigerstedt 8. 221. 228. 374.
 375. 421. 528. 574.
 Timofejevsky 96.
 Tissot 487. 556. 562.
 Tittel 306.
 Tizzoni 325.
 Tobiesen 532.
 Todd 80.
 Tomaszewski 173.
 Tomsa 355. 371. 408. 410.
 Torday 168.
 Torgau 67.
 Torre 89.
 Traube, J. 369. 379. 386. 440.
 Traube, L. 493. 494. 495.
 505. 529. 578. 587. 600.
 Traube, M. 379. 380.
 Trautmann 66.
 Trendelenburg 239. 609.
 Treves 466. 489.
 Trevithick 197.
 Triepel 228. 229. 230.
 Trinkler 24.
 Troje 159.
 Trousseau 529. 587.
 Tschirjew 6. 14.
 Tschistowitsch 87. 208. 209.
 210. 211. 212.
 Tsuchiya, Iwaho 130.
 Tsum 169.
 Tubby 380. 411. 448.
 Tucek 609.
 Tuffier 8.
 Turin 168.
 Türk 67. 70. 71. 90. 102. 103.
 111. 112. 114. 132. 152.
 153. 159. 161. 166. 168.
 170. 175. 191. 195. 196.
 209.

 Unthoff 112.
 Umber 21. 22. 112. 216.
 Unna 255. 317. 351.
 Unverricht 493. 494. 510.
 588. 589. 591. 593. 622.

Uskow 313. 162.
Uhthoff 278.

Vaillard 244.
Valentin 4. 505.
Valsalva 524.
Van't Hoff, 381.
Vanzetti 301.
Vaquez 85. 88. 103. 111. 132.
Vassale 469.
Vecchi 188.
Vedel 8. 9.
Veit 323.
Velden, R. von den 43. 45.
51. 128. 579. 595.
Verderame 321.
Vernon 467. 559.
Versè 285.
Verstraeten 502.
Verworn 463. 465. 456. 555.
Verzàr 469.
Vialt 106. 107. 108. 530.
Vidal 114.
Vierordt 2. 75. 226. 275. 460.
478. 608.
Viglezio 438.
Viglioli 68.
Villemin 72.
Viola 84. 386.
Virchow, R. 10. 73. 90. 190.
223. 229. 257. 291. 307.
308. 316. 320. 345. 431.
Vitschgau, v. 58.
Vivenot, v. 557. 558. 560.
Vogel 257.
Voges 120. 326.
Vogt 188. 295. 296.
Voit 10. 456.
Volhard 617.
Volk 83.
Volkman 460.
Voornveld, van 107. 108. 109.
Voerner 325.
Vries, de 355. 379. 380. 381.
383.
Vulpian 401.

Wachsmuth 307.
Wagner, G. 12. 167.
Wagner, E. 216.
Wagner, E. L. 306. 316. 322.
324.
Waldenburg 558. 561. 565.

579. 580. 581. 582. 583.
586. 592. 594. 601. 602.
605.
Waldstein 168. 197. 198.
Wallenfang 192.
Walter 540. 616. 617.
Wandel 12.
Warburg 2. 59. 61. 77. 95.
Ward 487.
Warthin 169.
Wassermann 573.
Wasastjerna 285.
Watson 88. 112.
Weber 88. 101. 112. 131.
199.
Weber, E. 224. 225. 242.
Weber, Ed. 501.
Weber, E. H. 225. 242.
Weber, F. P. 105. 112. 134.
201.
Weber, H. 274.
Weber, O. 241. 265.
Webster 23.
Wechsberg 80.
Weckerling 621.
Wedemeyer 242.
Weidenfeld 252. 501.
Weidenreich 55. 56. 57. 58.
59. 61. 65. 66. 68. 89.
93. 95. 153. 155. 160.
161. 162. 165. 210.
Weigert 240. 376.
Weil 47. 309. 487. 504. 586.
587. 588. 589. 590. 592.
593.
Weinberger 72.
Weinland 23.
Weintraud 22. 532.
Weir-Mitchell 319.
Weiß 107. 156. 169. 547.
610. 618.
Weiß, M. 244. 269.
Weißgerber 538. 590.
Weitz 529. 585. 585.
Weizsäcker 613.
Welch 425. 619.
Welcker 2. 5. 101.
Wellmann 571. 623.
Welti 45.
Wenckebach 501. 502. 511.
512. 513. 595. 602. 603.
Wendelstadt 40. 49.
Werigo 170.
Werlhof, P., G. 314.

Werner 165. 169.
Wernicke 301. 622.
Werra, v. 239.
Wertheim 90.
Wertheimer 245. 458.
Werzberg 153. 154. 163.
209. 212.
West, Sam. 506.
Westenhöffer 111. 112.
Wettendorf 50.
Wey, von der 134.
Wharton, Jones 227. 257.
274. 275. 278.
Widal 22. 23. 51. 83. 384.
Widerhofer 291.
Wiechowski 222. 224. 242.
Wiener 239.
Wiesel 23.
Willan 315.
Wille 549.
Willebrand, v. 70. 71.
Willers 295.
Willey 248.
Williams 26.
Wilms 45. 280.
Wilson 216.
Wilson, E. P. 26.
Winiwarter 243. 244. 281.
Winkler 157. 284.
Winter 115.
Winterberg 23.
Winternitz 103. 107. 245.
483. 487.
Winterstein 425. 460. 463.
464. 466. 467. 469.
Wintrich 512. 575. 576. 577.
579. 580. 583. 586. 589.
592. 594. 596. 597. 601.
602. 605. 606.
Wittich, v. 460.
Wlassow 208. 209.
Wolf 130. 619.
Wolf, F. 314.
Wolff 159. 168. 190.
Wolff, v. 107.
Wolffberg 522.
Wolff-Eisner 156.
Wolownik 187.
Wooldridge 37. 38. 41. 46.
49.
Worm-Müller 6. 232. 269.
396.
Wright 37. 42. 43. 44. 46.
201. 211.

Wunderlich 250.
Wurtz 546.
Wynhausen 167.

Yakimoff 169.
Yamasaki 201.

Zak 190.
Zaleski, T. 41.
Zandy 25. 113.
Zangemeister 113.
Zangger 390. 392. 393.
Zanier 384.
Zappert 125. 153. 167.
Zdarek 435.

Zehetmeyer 609. 610.
Zeißl, v. 424. 427.
Zelenski 173.
Zeller, Joh. 314.
Zenker 291.
Zeri 130. 133.
Zerner 496. 606.
Zesas 188.
Ziegler, K. 98. 99. 131. 166.
169. 185. 191. 194. 432.
Ziegler, P. 80.
Zielonko 293.
Ziemke 324.
Ziemßen 131. 291. 578.
Ziertmann 621.
Zillesen 547.

Zimmermann 316.
Zinn 125. 578.
Zubrzycki 86.
Zülzer 603. 609. 618. 623.
Zuntz 6. 12. 102. 103. 107.
110. 111. 113. 397. 466.
467. 468. 473. 477. 479.
483. 484. 485. 486. 487.
489. 496. 497. 522. 530.
531. 535. 536. 537. 538.
555. 556. 562. 563. 566.
581. 584. 608.
Zuntz, N. 562. 563. 564.
Zwaardemaker 465. 485.
Zwetkoff 100.

DATE DUE SLIP

UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY

**THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE
STAMPED BELOW**

2m-8,'21



RB111	Krehl, L., ed.	10383
K92	Handbuch der allge-	
v.2:1	meinen Pathologie ...	
1912	Hrsg. v. L. Krehl	
	und F. Marchand.	

Library of the
University of California Medical School and Hospitals

